Б. Н. ТАРУСОВ

ОСНОВЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАДИОАКТИВНЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Б. Н. ТАРУСОВ

ОСНОВЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАДИОАКТИВНЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МЕДГИЗ — 1955 — МОСКВА

ВВЕДЕНИЕ

Некоторые сведения о характере взаимодействия радиоактивных излучений с веществом

Радиоактивные излучения (α- и β-частицы и γ-лучи), проходя через вещество, производят ионизацию, т. е. отрывают электроны от атомов. Альфа- и β-частицы непосредственно производят ионизацию, в то время как γ-лучи ионизируют в результате вторичных процессов. Атом, потерявший электрон, становится положительно заряженным (положительный ион); оторванный от атома электрон захватывается нейтральным атомом, который становится *отрицательно заряженным (отрицательный ион)*. Таким образом, при каждом ионизационном акте образуется пара ионов. Энергия, необходимая для образования одной пары ионов в различных веществах, различна и в среднем равна нескольким десяткам электронвольт (эв); например, на образование одной пары ионов в воздухе затрачивается энергия, равная примерно 33 эв, а в аргоне — 25 эв. В среднем половина этой энергии расходуется непосредственно на отрыв электрона от атома, т. е. на преодоление сил связи электрона в атоме, остальная часть энергии — на возбуждение атома, при котором электрон переходит с внутренней на более внешнюю оболочку; в дальнейшем при обратном переходе атома в невозбужденное состояние он испускает один или несколько фотонов, как правило, ультрафиолетового излучения.

Поскольку энергия образующегося ультрафиолетового излучения меньше энергии ионизации, то это излучение в процессе взаимодействия с веществом может вызывать только возбуждение атомов и молекул. Поэтому при взаимодействии радиоактивных излучений с веществом образуется в 2—3 раза меньше ионизированных атомов, чем возбужденных.

Ионы или молекулы, в состав которых входят ионизированные атомы, обладают очень высокой химической активностью; они реагируют с любыми молекулами, способными окисляться или восстанавливаться. Возбужденные атомы и молекулы также обладают повышенной химической активностью, которая, однако, меньше активности ионов.

В любом облученном веществе, наряду с процессом ионизации, происходит обратный процесс — рекомбинация, т. е. воссоединение ионов в нейтральные атомы и молекулы. Срок жизни ионов очень мал, порядка 10^{-6} сек. Если в облучаемой среде нет химически активных молекул, то все образовавшиеся под воздействием облучения ионы рекомбинируют и никаких химических изменений в веществе не происходит. Если же в состав вещества входят химически активные молекулы, то под воздействием излучения происходят химические изменения.

Например, чистая углекислота под воздействием радиоактивных излучений не изменяется, если же к углекислоте прибавить пары ртути, то она реагирует с образующимися при облучении ионами кислорода, в результате чего происходит распад углекислоты и образуется закись ртути и окись углерода.

В биосубстратах имеется большое количество химически активных соединений, поэтому под воздействием излучений там возникают существенные химические изменения.

В сложных молекулах под воздействием излучений происходит разрыв химических связей. Энергия, необходимая для разрыва связей, часто значительно меньше энергии, необходимой для образования одной пары ионов, поэтому при одном ионизационном акте происходит разрыв нескольких связей. Часто химический выход реакции, обусловленный радиоактивными излучениями, оценивают по числу разрушенных связей на один ионизационный акт. В среднем при одном ионизационном акте происходит разрыв 1,2 химических связей; в ряде случаев эта цифра может увеличиться до 10.

Химические изменения, происходящие в биосубстрате под воздействием излучения, а следовательно, и биологический эффект зависят в первую очередь от числа образованных пар ионов, т. е. от величины поглощенной энергии излучения; поэтому для измерения излучений удобнее всего пользоваться единицей, которая характе-

ризует ионизационный эффект. Такой единицей для рентгеновых и γ-лучей является рентген (г). Она определяется как количество рентгеновых или γ-лучей, которое в 1 $см^3$ (0,001293 г воздуха) при давлении в 1 атм. и температуре 0°С образует такое количество пар ионов одного знака, суммарный заряд которых равен одной электростатической единице электричества, т. е. при дозе в 1 г в 1 $см^3$ воздуха образуется $2{,}08 \cdot 10^9$ пар ионов. Следовательно, при дозе излучения в 1 г величина поглощенной энергии в 1 $см^3$ воздуха равна 0,11 эрга, а в 1 г воздуха — 83 эрга.

Поскольку эффективный атомный номер мягких тканей близок к эффективному атомному номеру воздуха, количество поглощенной энергии излучения в 1 г ткани составляет примерно 85 эргов (в 1 $см^3$ ткани образуется $1{,}6 \cdot 10^{12}$ пар ионов).

Единица дозы излучения — рентген — была введена для рентгеновых и γ-лучей; однако ее распространили и на α- и β-излучения. При этом считается, что доза α- и β-излучения равна 1 г, если в 1 $см^3$ воздуха образуется $2{,}08 \cdot 10^9$ пар ионов.

Установлено, что биологический эффект зависит не только от количества поглощенной энергии. Как известно, при облучении одной и той же дозой α-лучей или β- и γ-лучей биологическое действие, произведенное α-излучением, будет в 10—20 раз больше, чем биологическое действие, вызванное β- и γ-излучением. Биологическая эффективность β- и γ-излучений примерно одинакова. Различная биологическая эффективность обусловлена плотностью ионизации, т. е. числом пар ионов, образованных на единице пути.

Альфа-частицы

Альфа-частицы являются ядрами гелия. Они обладают 2 единицами положительного заряда; масса их примерно в 7 000 раз больше массы электрона. Пробег α-частиц в воздухе доходит до 11 см; в тканях он составляет несколько десятков микрон[1].

В табл. 1 приведены значения энергии α-частиц некоторых радиоактивных элементов и их пробеги в воздухе и тканях.

[1] Большинство α-частиц, испускаемых ядрами данного радиоактивного элемента, обладают одной и той же энергией.

Таблица 1

Пробеги α-частиц в воздухе и тканях

Элемент	Период полураспада	Энергия частиц, Мэв	Пробег в воздухе, см	Пробег в мягких тканях, μ
Po^{210}	138 дней	5,3	4,6	60
Ra^{226}	1 622 года	4,8	4,0	52
Rn^{222}	3,8 дня	5,5	4,8	62,5
Th^{232}	$1,4 \cdot 10^{10}$ лет	3,9	3	41,5
U^{238}	$4,5 \cdot 10^{9}$ »	4,15	3,5	45,5
Pu^{239}	$2,4 \cdot 10^{4}$ »	5,15	4,4	57

Проходя через вещество, α-частицы производят вдоль своего пути ионизацию. Плотность ионизации (удельная ионизация), т. е. число пар ионов, образованных на едини-

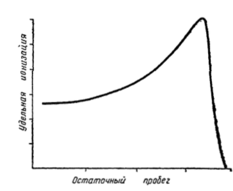


Рис. 1. Изменение удельной ионизации (числа образованных пар ионов на единице пути) вдоль пробега α-частиц.

це пути, очень велика; при этом чем меньше энергия частицы, тем больше плотность ионизации. По мере прохождения α-частицы через вещество ее энергия уменьшается, а следовательно, плотность ионизации возрастает вдоль пробега α-частицы. На рис. 1 показаны изменения плотности ионизации вдоль пробега α-частиц.

В табл. 2 приводятся значения плотности ионизации для α-частиц различных энергий.

Таблица 2

Плотность ионизации α-частиц различных энергий

Элемент	Энергия частиц, Мэв	Потеря энергии на 1 мм пути, кэв	Плотность ионизации в воздухе, число образованных пар ионов на 1 мм пути
Po^{210}	5,3	90	2 510
Rn^{222}	5,5	88	2 500
Ra A	5,99	82	2 350

Траектории α-частиц в веществе прямолинейны. Образовавшиеся ионы располагаются в узкой колонке вдоль следа α-частицы, диаметр которой равен примерно 0,1 μ. В ряде случаев оторвавшийся электрон может произвести ионизацию вне колонки, однако плотность этой ионизации значительно меньше ионизации внутри колонки. Таким образом, основные химические превращения происходят в колонке, т. е. вдоль следа α-частицы, где создается большая плотность ионизации. Поскольку плотность ионизации, создаваемая α-частицами, значительно больше, чем у β- и γ-лучей, то и химические изменения здесь более значительны и на одну пару ионов приходится гораздо больше разрывов химических связей, чем при такой же дозе β- и γ-лучей. Было установлено, например, что при облучении дестиллированной воды α-частицами происходит разложение воды на кислород и водород; при этом на 100 эв поглощенной энергии образуется 2 молекулы водорода. При такой же дозе поглощенной энергии β- и γ-излучений водород практически обнаружить нельзя.

Как указывалось выше, плотность ионизации в конце пробега α-частиц возрастает, поэтому поражаемость клеток, пересекаемых α-частицами, в конце пробега примерно в два раза больше, чем клеток, пересекаемых в начале пробега.

Ввиду того что пробеги α-частиц невелики и значительная плотность ионизации сосредоточена только вдоль следа частиц, объем, в котором происходит ионизация (непосредственно поражаемый объем), даже при смертельных дозах очень невелик.

Это видно из прилагаемого гистоаутографа среза почечной ткани (рис. 2). Необходимо учесть, что пробеги -частиц, видимые на аутографе в виде следов, в два раза меньше, чем пробеги в ткани, так как фотоэмульсия обладает примерно в два раза большей плотностью. Однако

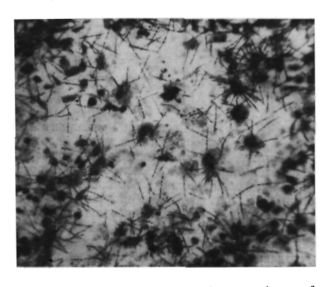


Рис. 2. Гистоаутограф среза почечной ткани, облученной α-частицами Po^{210}. На снимке отчетливо видны короткие жирные следы α -частиц.

химические продукты разложения, образовавшиеся в небольшом объеме, где произведена ионизация α-частицами, вследствие диффузии проникают и в остальной объем.

Бета-частицы

Бета-частицы — это поток электронов или позитронов [9]. В отличие от α-распада, где все частицы, испускаемые элементом, имеют одинаковую энергию, при β-распаде различные атомы данного радиоактивного элемента испускают β-частицы всевозможной энергии, непрерывно меняющейся от нуля до некоторого максимального значения. Бета-спектр каждого радиоактивного элемента характеризуется вполне определенной макси-

мальной энергией β-частиц $E_{макс}$. Средняя энергия β-частиц, испускаемых ядрами данного радиоэлемента, равна $1/3\ E_{макс}$ и колеблется между $0{,}25\ E_{макс}$ и $0{,}45\ E_{макс}$ для разных изотопов.

Пробег β-частиц в веществе примерно в 100—200 раз больше, чем пробег α-частиц с такой же энергией (табл. 3).

Таблица 3

Максимальная энергия β-частиц некоторых радиоизотопов и их пробег в тканях

Элемент	$E_{макс}$, Мэв	Максимальный пробег в ткани, мм
P^{32}	1,70	8,0
Fe^{59}	0,46	1,5
J^{130}	0,61	2,0
C^{14}	0,155	0,24
S^{35}	0,167	0,28
Y^{90}	2,18	11,0
Sr^{89}	1,50	7,0
Sr^{90}	0,61	2,0
Cs^{137}	0,55	1,7

Удельная ионизация, создаваемая β-частицами, значительно меньше, чем у α-частиц. В табл. 4 приведены значения удельной ионизации и пробегов в тканях и в воздухе для электронов различных энергий.

Таблица 4

Удельная ионизация и пробег электронов различных энергий

Энергия частиц, кэв	Количество образованных пар ионов на 1 μ пути в воздухе	Пробег в тканях, μ	Пробег в воздухе, см
0,1	1 697	0,002	0,00023
0,50	420	0,020	0,0155
1,0	200	0,053	0,041
10,5	29	2,5	0,2
50	20	42,7	3,3
100	13	141	10,9
200	8,6	450	34,8
500	0,0063	1 920	150
1 000	0,0063	4 900	380

Из табл. 4 видно, что, так же как и для α-частиц, с уменьшением энергии удельная ионизация электрона возрастает (рис. 3).

Относительные изменения удельной ионизации вдоль пробега β-частиц значительно больше, чем у α-частиц

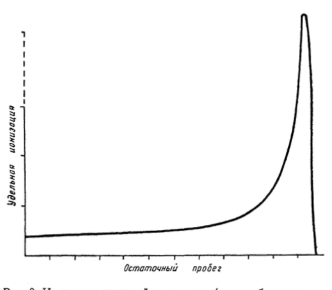


Рис. 3. Изменение удельной ионизации (числа образованных пар ионов на единице пути) вдоль пробега β-частиц.

(порядка десятков и сотен раз). Поэтому относительная биологическая эффективность β-частиц в конце пробега больше, чем у α-частиц.

След β-частицы в фотоэмульсии и в тканях представляется как прерывистый след точек, в которых происходит ионизация; в каждой точке возникает обычно не одна, а 3—4 пары ионов, обусловленные вторичными процессами (рис. 4). Расстояния между этими ионными роями в среднем равны 1 μ. Следовательно, химические превращения протекают не по всей длине следа, как у α-частиц. Ввиду того что спектр частиц является непрерывным, по мере прохождения через вещество интенсивность потока β-частиц постепенно уменьшается, так как частицы с меньшей энергией поглотятся быстрее и количество

β-частиц в пучке будет постепенно уменьшаться до тех пор, пока все β-частицы полностью не растратят своей энергии.

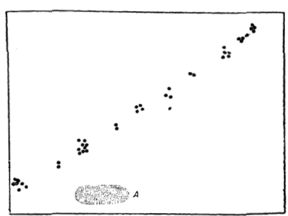


Рис. 4. След β-частицы с энергией в 1 Мэв в фотоэмульсии.
A — размер бактерии Coli.

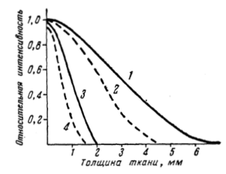


Рис. 5. Относительное изменение интенсивности потока β-частиц Sr^{89} (кривая *1*) и Sr^{90} (кривая *3*) при прохождении через мягкие ткани и потока β-частиц Sr^{89} (кривая *2*) и Sr^{90} (кривая *4*) при прохождении через костные ткани.

На рис. 5 приведена качественная кривая относительного изменения интенсивности потока β-частиц по мере прохождения через вещество.

В табл. 5 даны относительные дозы, создаваемые в тканях на различных глубинах пучком β-частиц, испускаемых препаратом радия.

Таблица 5

Относительные дозы, создаваемые на различных глубинах в тканях пучком β-частиц радия

Глубина ткани, мм	0	0,5	1	2	3	4	5	10	20
Относительная доза, %	100	61	45	26	15,7	1,0	0,62	0,36	0,34

Гамма-лучи

Гамма-лучи являются потоком фотонов (или квантов). По своей природе они аналогичны световому или рентге-

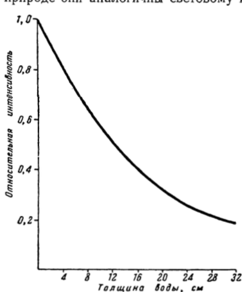


Рис. 6. Относительное изменение интенсивности потока γ-лучей Co^{60} при прохождении через воду.

новскому излучению. Гамма-лучи являются наиболее проникающим излучением. На рис. 6 представлена кривая изменения интенсивности потока γ-лучей Co^{60} ($E_{\gamma} = 1,25$ Мэв)

по мере прохождения через воду. Ослабление потока γ-лучей происходит по экспоненциальному закону.

Ослабление интенсивности потока γ-лучей происходит за счет фотоэлектрического поглощения, некогерентного рассеяния и образования пар. В результате каждого из этих процессов образуются вторичные электроны, которые производят ионизацию.

Ввиду того что ионизация, возникающая при прохождении γ-лучей через вещество, обусловлена электронами, биологическое действие γ-лучей и β-частиц будет при одинаковых ионизационных дозах вызывать одинаковый биологический эффект.

Вторичное излучение, возникающее при ионизации

При воздействиях излучения на вещества, наряду с образованием вторичных электронов, происходит испускание длинноволнового излучения в результате перехода атомов или молекул из возбужденного в невозбужденное состояние. Предполагалось, что это должно быть ультрафиолетовое излучение с длиной волны 1 700—1 800 Å. Из расче-



Рис. 7. Схема опыта Ричардса.

тов, проведенных для тканей, следует, что приблизительно 30% энергии радиоактивного излучения высвечивается в виде коротковолновых ультрафиолетовых лучей. Высказывалось предположение, что фотохимический эффект, связанный с биологическим действием, обусловлен этим излучением. Изучая это явление, Ричардс облучал α-частицами полония тонкий слой воды, помещенный на кварцевой пластинке, под которой располагался маленький сосуд с раствором бромистого натрия, хлоруксусной кислоты

или ферроаммонийсульфатом (рис. 7). Ричардс и Ди [44] обнаружили распад этих соединений после 11-дневной экспозиции. Интенсивность реакции составляла 4—5% интенсивности реакции при непосредственном облучении этих соединений тем же α-излучателем. Были предприняты попытки расшифровать спектры этих вторичных излучений. При облучении рентгеновыми лучами воды и различных твердых веществ обнаружено, что длина волны вторичного излучения равна 2 300—5 000 Å. При этом наибольшая интенсивность лежала в области видимого света (рис. 8) [44].

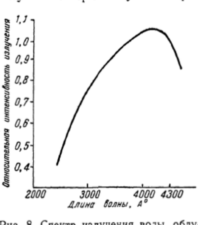


Рис. 8. Спектр излучения воды, облученной рентгеновыми лучами.

При облучении α-частицами и рентгеновыми лучами тонких слоев различных веществ, в том числе дезоксирибонуклеиновой кислоты, было установлено, что длина волны вторичного излучения равна 2 300—4 700 Å. Коротковолновое ультрафиолетовое излучение, как можно было предполагать на основании расчетов, не было обнаружено, поскольку оно сильно поглощается. Однако высвечивание длинноволнового излучения свидетельствует о том, что в веществе происходит дальнейший размен энергии.

Имеются основания предполагать, что в биологических системах под воздействием радиоактивных излучений может возникать флуоресценция.

В ряде случаев электроны, освобождающиеся в результате ионизационных актов, могут передавать свою энергию (не вызывая ионизации) другим молекулам среды, т. е. может происходить непосредственная передача — миграция — энергии от растворителя непосредственно к крупным молекулам белков и липоидов [3]. Такой эффект наблюдается в экспериментах. Например, высвечивание видимого света водой и рядом других растворителей при воздействии ионизирующих излучений не превышает

0,01% поглощенной энергии, однако при введении в раствор ряда органических соединений, которые сами по себе не флуоресцируют, высвечивание возрастало до 3% [117]. На основании исследований с различными высокополимерными соединениями можно предположить, что поглощенная энергия радиоактивных излучений при наличии в среде крупных молекул биосубстрата может переноситься на некоторое расстояние от места первоначального поглощения излучения к месту, где связи обладают меньшей стойкостью. Этот механизм может объяснить биологические эффекты, происходящие в местах биосубстрата, где непосредственно не была произведена ионизация, например, вне колонок α-частиц.

Зависимость биологического действия от дозы излучения

Величина поглощенной энергии радиоактивных излучений, при которой наступает заметный биологический эффект, значительно меньше, чем для других видов излучений (теплового и светового). Смертельная доза для млекопитающих равна примерно 300—600 г. Это соответствует величине поглощенной энергии $2{,}6 \cdot 10^4$—$5{,}3 \cdot 10^4$ эрг/г. Такое количество энергии может повысить температуру ткани всего на 0,002°С. Чтобы получить смертельный исход под воздействием теплового излучения, величина поглощенной энергии должна быть примерно в 10^4—10^5 раз больше [113].

Даже смертельные дозы радиоактивного излучения вызывают лишь незначительный химический эффект. Известно, что при дозе излучения, равной 1 г в 1 г воды, создается $1{,}6 \cdot 10^{12}$ пар ионов [1], следовательно, при оптимальных условиях (когда рекомбинация не учитывается) максимальное число молекул, где произойдет разрыв химических связей, также равно $1{,}6 \cdot 10^{12}$. Поскольку в 1 г воды содержится $3{,}35 \cdot 10^{22}$ молекул, то при облучении дозой в 100 г доля молекул, в которых произойдут химические изменения, составляет примерно $2 \cdot 10^{-9}$%. В тех случаях, когда под воздействием излучения не происходит развития цепной реакции, нельзя обнаружить

[1] Поскольку плотность воды и мягких тканей примерно равна, то такое же количество пар ионов образуется и в 1 г ткани.

продуктов химических превращений при облучении дозами, вызывающими видимые биологические эффекты, поскольку количество этих продуктов настолько мало, что они не поддаются аналитическим методам исследования.

Далеко не вся поглощенная энергия излучения в биологических объектах расходуется на химические превращения, которые обусловливают лучевые поражения; часть энергии растрачивается на другие процессы. Кроме того, далеко не каждый ионизационный акт приводит к распаду молекул, поэтому количество химических продуктов, образующихся при облучении, будет еще меньше. В то же время заметное биологическое действие оказывают дозы, в 100 раз меньшие, чем смертельная. На основании расчетных данных установлено, что предельно допустимая доза γ-излучения для человека равна 0,05 г, а для α-излучения 0,005—0,002 г в сутки.

При облучении предельно допустимыми и даже значительно бóльшими дозами в неорганических и органических соединениях не удается обнаружить каких-либо химических или физико-химических изменений. Обычно для получения ощутимого эффекта производят облучение очень большими дозами, порядка 10^4—10^6 г.

Количественные исследования, проведенные на различных организмах, показывают, что только незначительная часть поглощенной энергии является биологически активной. В отличие от обычных химических реакций для живых организмов характерно отсутствие пропорциональности между количеством поглощенной энергии и биологическим действием.

Многочисленные исследования, проведенные на простейших организмах и на растениях, показывают, что функциональная зависимость между количеством поглощенной энергии различных радиоактивных излучений и смертельным исходом выражается экспоненциальной [1] или S-образной кривыми (рис. 9) [69]. Часто в литературе приводятся обратные кривые, выражающие зависимость относительного числа выживших организмов от дозы облучения (рис. 10). Кривые, изображенные на рис. 9,

---

[1] Кривая *1*, изображенная на рис. 9, не является экспонентной; она называется экспоненциальной потому, что соответствующая ей кривая выживаемости является экспоненциальной.

были получены при облучении различными дозами колоний бактерий, вирусов, плесеней, простейших животных и растений [111, 69]. Из этих кривых следует, что по мере уменьшения дозы излучения количество пораженных организмов уменьшается; однако при самых малых дозах, когда на клетку воздействует несколько электронов или фотонов, отдельные особи поражаются. Результаты исследований показывают, что смерть отдельных одноклеточных может наступить в результате поглощения ничтож-

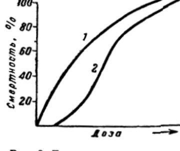


Рис. 9. Типичные кривые поражаемости при излучении ионизирующими излучениями.
1 — экспоненциальная кривая; *2* — S-образная.



Рис. 10. Типичные кривые выживаемости при облучении ионизирующими излучениями.
1 — экспоненциальная кривая; *2* — S-образная.

ного количества энергии излучения. В некоторых случаях было установлено, что одного ионизационного акта достаточно для того, чтобы убить бактериальную клетку (рис. 9, кривая *1*). В ряде случаев кривые поражения имеют другой вид (рис. 9, кривая *2*). Они показывают, что гибель организма произойдет только после поглощения некоторого количества энергии, требуемого для образования нескольких пар ионов; следовательно, пока не произойдет кумуляции определенного количества энергии, биологический эффект не наблюдается. В этом случае имеется пороговый эффект и кривые выходят не из начала координат. Таким образом, смерть клетки вызывается одним или несколькими ионизационными актами, т. е. ничтожно малыми количествами энергии. В одном кубическом микроне живого вещества, равном примерно объему клетки, содержится 10^{11} атомов; гибель клетки

наступает, если из этого количества будет ионизировано 1—50 атомов.

При облучении множества простейших организмов или клеток поле облучения является равномерным и фотоны или электроны попадают в каждую клетку; однако, как это следует из кривых поражения, биологическая реакция (гибель) наступает не всегда. Например, при облучении дрожжей дозой 5 000 г в каждой клетке происходит не менее 1 000 актов ионизации, а погибает всего 10% из всего числа облученных клеток. Это обусловлено, видимо, либо различной чувствительностью отдельных клеток, либо условиями, способствующими возникновению химического взаимодействия в отдельных участках клеток, а также зависит от вероятности развития вторичной реакции.

Таким образом, создается впечатление, что далеко не все фотоны и электроны являются биологически эффективными, и, следовательно, значительная часть поглощенной энергии излучения не вызывает биологического действия. Биологическая эффективность того или другого электрона определяется законами случайности и зависит от сочетания ряда факторов. Вероятность того, что данный электрон произведет биологическое действие, очень невелика. Кривая зависимости гибели от дозы излучения отражает вероятность наступления этого события; она может быть вычислена по известной формуле Пуассона:

$$\frac{y}{y_0} = 1 - e^{-\alpha D}\left(1 + \alpha D + \frac{(\alpha D)^2}{2} + \ldots \frac{(\alpha D)^{n-1}}{(n-1)!}\right),$$

где α — вероятность того, что данный ионизационный акт вызовет поражение; D — доза излучения; $\frac{y}{y_0}$ — отношение числа погибших к общему числу облученных организмов. Вероятность гибели организмов и отдельных клеток может быть вычислена по этой формуле, когда кривая выживаемости имеет экспоненциальный или S-образный характер. В первом случае вероятность гибели выражается первым членом ряда этой формулы (т. е. она имеет вид $\frac{y}{y_0} = 1 - e^{-\alpha D}$). Второй член ряда отражает вероятность гибели в тех случаях, когда для получения эффекта необходимы два ионизационных акта, третий член — три акта и т. д. Кривые выживаемости, рассчитанные по этой

формуле, хорошо совпадают с экспериментальными данными.

На рис. 11 для кривой, характеризующей зависимость относительного числа погибших организмов от дозы (пунктирная кривая), построена вариационная кривая, *определяющая число организмов, гибель которых наступает* при данной дозе (сплошная кривая). Мы видим, что максимум этой вариационной кривой примерно совпадает

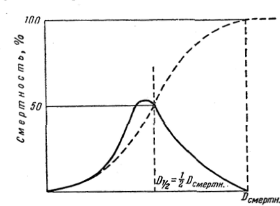


Рис. 11. Кривая поражаемости (пунктирная) и вариационная кривая (сплошная).

с точкой, соответствующей дозе, при которой погибает 50% организмов (50% смертельная доза) [1].

В силу этого 50% смертельная доза является наиболее достоверной и лучше всего определяет биологическую чувствительность организмов к воздействию излучений.

В табл. 6 приводятся значения 50% смертельной дозы для различных организмов. Мы видим, что радиочувствительность живых организмов сильно варирует; однако нельзя установить какие-либо закономерности при переходе от низших организмов к высшим. В большинстве случаев для холоднокровных не учитывалась температура тела, хотя она играет большую роль, как это следует из примера с лягушкой. Характерно, что многие *низшие организмы и растения оказываются более* чувствительными к радиоактивным излучениям, чем высшие животные [42]. В определении 50% смертельной дозы возможны большие различия, поскольку оценка дозы для

Таблица 6

50% смертельные дозы для различных организмов

Наименование организма	50% смертельная доза, г	Наименование организма	50% смертельная доза, г
Бактериофаги:		Водоросль	5 000—10 000
		Хлорелла	1 000
Subtilis	90 000	Бокоплавы (ракообразные)	1 000
Coli	150 000		
Dysent.	580 000	Моллюски (Radix)	1 200
Бактерии:		Моллюски (Tais)	1 300
		Яйца дрозофил	150
Coli	14 000	Яйца аксолотлей	75
»	70 500	Лягушки (температура тела 25°)	1 000
Mesentericum	20 000		
»	75 000	Лягушки (температура тела 5°)	5 000
Achromobacter Fischeri	4 000	Крысы	500
Penicillium (споры)	100 000	Мыши	500
Плесени	150—50	Морские свинки	200
Бобы, проростки	700	Кролики	600
Дрожжи	40 000		
Инфузории (Paramaecium)	250 000		
Инфузории (Colpidium)	300 000		
Инфузории Stylonichia (большая плотность колоний)	1 200		

некоторых организмов (моллюски, млекопитающие) производилась путем определения числа погибших особей через продолжительные сроки (порядка недель и месяцев) после облучения, а для простейших инфузорий и некоторых бактерий число погибших особей определялось непосредственно во время облучения. Это имеет существенное значение. Например, при облучении дозой 1 000 г 100% мышей погибает через несколько дней после облучения; чтобы вызвать гибель всех мышей во время облучения (в течение 1—2 часов), необходимо воздействовать на них дозой 100 000 г. Для получения немедленного биологического эффекта во время облучения без инкубационного периода необходимы огромные дозы излучения [20]. Например, остановка движения протоплазмы в клетках традесканции во время облучения происходит при воздействии однократной дозы, равной

750 000 г [27]. Большое значение имеют и условия среды. Было установлено, что радиочувствительность эритроцитов значительно изменяется при изменении солевого состава среды и pH. Кронтовский [60] 30 лет назад установил, что радиочувствительность клеток в условиях тканевых культур уменьшается в несколько раз. Наиболее чувствительным к излучению оказывается клеточное деление [41, 51, 137]. Уже при дозе в несколько десятков рентгенов у облученных организмов можно заметить уменьшение количества митозов (см. рис. 22 на стр. 57). Например, было отмечено [134], что при облучении кузнечиков дозами 10—20 г количество митозов в нейробластах заметно уменьшается; при дозах 20—50 г оно в 5 раз меньше, чем у контрольных кузнечиков. У бактерий coli в два раза уменьшается количество делящихся клеток при облучении дозами 4 000 г. При дозе 9 000 г полностью подавляется клеточное деление, в то время как 50% смертельная доза для этих бактерий равна 50 000 г [41]. Подавление деления клеток является наиболее ранним биологическим признаком, который свидетельствует о наличии поражения разнообразными излучениями.

При облучении дозами, которые не вызывают никаких изменений в дыхании и гликолитической активности, происходит заметное замедление процесса деления в протоплазме [41].

Многие исследователи пытались определить чувствительность различных клеток организма к облучению. Это представляет интерес в особенности в тех случаях, когда радиоактивные элементы попадают внутрь организма и поглощаются различными органами и тканями. Установлено, что наиболее чувствительными к радиоактивным излучениям тканями являются костный мозг, лимфатическая ткань, ткани половых органов, печени и селезенки. Считается, что элементы нервной системы обладают высокой устойчивостью к действию излучений [12]. Отсутствие значительных морфологических изменений в нервных клетках у облученных животных по сравнению с другими тканями не является еще достаточным доказательством. Было установлено, что центральная нервная система является очень чувствительной при непосредственном облучении. Однако, наряду с этим, ткани нервной системы лучше всего защищены от проникновения вторичных токсических продуктов, образующихся при облучении. Кроме

того, радиоактивные элементы очень плохо адсорбируются нервными клетками. Дозы радиоактивных излучений, способные вызвать заметное биологическое действие (нарушение клеточного деления), очень малы. При облучении такими дозами происходит непосредственное превращение или разрушение вещества в ничтожно малом объеме протоплазмы (10^{-12}—10^{-14} часть всего объема), тем не менее это приводит к биологическому эффекту. В то же время, чтобы получить заметные изменения in vitro на каких-либо биохимических компонентах протоплазмы, необходимо использовать гораздо более значительные дозы [91, 117].

В табл. 7 приведены данные, полученные при облучении продуктов гидролиза белка большими дозами.

Инактивирующее действие малых доз (50—200 г) удавалось обнаружить только на очищенных ферментных системах в водных растворах при больших разведениях порядка 10^{-4}—10^{-5}. Появление примесей или даже увеличение концентрации резко снижало наблюдаемый эффект.

Таблица 7

Относительная степень разрушения аминокислот (в процентах) в продуктах гидролиза при облучении

Аминокислота	Доза облучения	
	$9 \cdot 10^{6}$ г	$5,7 \cdot 10^{8}$ г
Триптофан	3,7	6,9
Метионин	0,7	4,6
Цистин	2,9	—
Гистидин	0,5	—
Аргинин	2,3	6,0
Лизин	1,9	—

Биологическое действие зависит не только от общей облучаемой дозы, но и от времени, в течение которого эта доза получена организмом [61]. Установлено, что если облучить животных и растения почти смертельной дозой и через некоторый промежуток времени повторить облучение, то если этот промежуток времени не очень велик, эти дозы в некоторой степени суммируются. При этом степень кумуляции тем больше, чем меньше интер-

вал между двумя облучениями. Так, например, в опытах с мышами [132] эффект от первичной дозы исчезал через пять дней; чтобы получить затем смертельный исход, необходимо было облучить мышей полной смертельной дозой γ-излучения. При повторном облучении через 1, 2 и 3 дня необходимо было воздействовать пропорционально меньшими дозами для получения смертельного

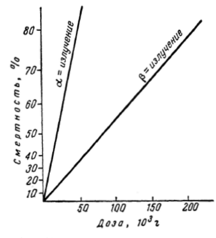


Рис. 12. Кривые гибели бактерий coli при облучении α- и β-частицами.

исхода. Необходимо указать, что между облучениями никакого заметного изменения не наблюдалось. Следовательно, одна и та же доза, воздействующая в различные промежутки времени, производит неодинаковый эффект [39]. Эта закономерность проявляется, правда, в течение продолжительных сроков. При коротких сроках облучения, не превышающих часа, эти изменения невелики В этом случае основным параметром, определяющим биологический эффект, является плотность ионизации.

Альфа-частицы, создающие большую плотность ионизации вдоль своего пути, оказываются гораздо более эффективными при действии на многоклеточные организмы, чем β- и γ-излучения. Принято считать, что при равной суммарной дозе облучения α-излучение в 10—20 раз биологически более эффективно, чем β- и γ-лучи (рис. 12). Однако эта закономерность соблюдается не

всегда. При сравнительной оценке действия радиоактивных излучений на колонии одноклеточных организмов α-излучение оказывается часто менее эффективным, чем β- и γ-излучения (рис. 13). Например, при действии на бактерии coli α-частицы оказались более эффективными, чем β-частицы, которые создают гораздо меньшую плотность ионизации [70]. В то же время при облучении спор бактерии mesentericus были получены обратные соотно-

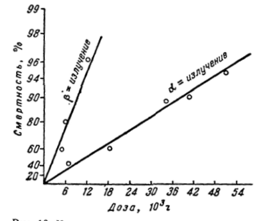


Рис. 13. Кривые поражаемости бактерий mesentericus при облучении α- и β-частицами.

шения. Было установлено, что при облучении α-частицами в разбавленных растворах энзимов карбоксипептидазы образуется в 20 раз меньше инактивированных молекул, чем при облучении такой же дозой β- и γ-излучений. Такое же явление было отмечено в отношении приостановки клеточных делений на различных объектах. В этих случаях β- и γ-излучения оказались более действенными, чем α-излучение. Это обусловлено тем, что α-частицы, обладающие большой ионизационной активностью и создающие на своем пути очень высокую плотность ионизации, непосредственно ионизируют (при биологических дозах) только небольшую часть облучаемого объема. Поэтому далеко не каждая клетка подвергается воздействию α-частицы. Так как взаимодействие между клетками в культурах ослаблено, то реакция, возникшая в результате облучения, не может переброситься от облученной клетки

к необлученным и погибают только последние. Эффективность α-излучения при этом оказывается более низкой, чем эффективность β- и γ-излучения, которые создают хотя и меньшую плотность ионизации, но в большем объеме и поэтому поражают большее количество клеток.

У многоклеточных организмов реакции, вызванные в клетках, которые подвергались непосредственному воздействию α-частиц, передаются на другие клетки вторичными механизмами и объем поражения увеличивается. В культурах микроорганизмов, где, например, вследствие большой густоты или других условий все же возможно влияние облученных клеток на необлученные, эффективность α-излучения выше.

ГЛАВА I

МЕХАНИЗМ ПЕРВИЧНОГО ДЕЙСТВИЯ РАДИОАКТИВНЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Теория чувствительных объемов (мишени)

Для объяснения количественных закономерностей, происходящих при воздействии радиоактивных излучений на организм, Блау, Альтенбургер, Глокер, Дессауэр и др. выдвинули теорию мишени. Как уже указывалось выше, только незначительная часть поглощенной тканями и клетками энергии вызывает биологические изменения [13, 69, 111]. Согласно указанной теории, это обусловлено тем, что в каждой клетке имеется чувствительный объем (мишень), обычно во много раз меньший, чем объем клетки, а протоплазма клетки в основном нечувствительна к излучению. Поражающее действие оказывают только те ионизирующие частицы (α- и β-частицы или вторичные электроны, образующиеся при поглощении γ-лучей), которые попадают в этот чувствительный объем. Попадание в мишень подчиняется законам вероятности. Согласно этой теории, чувствительные объемы вариируют по размерам, чем и определяется различная радиочувствительность клеток и организмов. Но поскольку одним этим предположением не удалось объяснить различный характер кривых поражения, пришлось сделать второе допущение о том, что эти объемы имеют неодинаковую чувствительность к излучению; в некоторых случаях поражение клетки происходит при одном акте ионизации в чувствительном объеме, в других случаях для этого необходимо несколько актов. При помощи математического аппарата теории вероятностей вычисляются кривые поражаемости.

Основной задачей теории мишеней является вычисление вероятности выживаемости в зависимости от природы излучения, геометрического распределения ионов в облу-

чаемом объеме, размеров, формы и количества мишеней в клетках данного биологического объекта. Необходимо подобрать такие размеры и форму мишени, чтобы вычисленная вероятность поражения при заданной дозе совпадала с экспериментальными данными. Путем вычислений можно определить общее число пораженных одноклеточных организмов или клеток при воздействии данной дозой излучения.

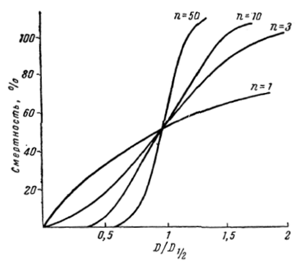


Рис. 14. Типичные кривые поражаемости для различных пороговых значений.
n — число ударов.

На рис. 14 приведены типичные кривые поражаемости, вычисленные для различных пороговых значений (n — число ударов).

Необходимым элементом для расчета вероятности попадания является размер мишени. Из расчета следует, что размер чувствительного объема равен 4—40 μ у бактерий и вирусов. У клеток дрожжей он не больше 0,0001 части объема клетки; для более чувствительной бактерии coli этот объем принимается равным 0,001 части объема клетки.

Исходя из формальных предпосылок о строении мишени, ее размера, формы и условно принимаемой чув-

ствительности, многочисленные зарубежные исследователи старались добиться наилучшего совпадения с экспериментом вычисленных кривых смертности и выживаемости.

В отношении формального совпадения результатов теория мишени добилась существенных успехов. Лучшее совпадение теоретических и экспериментальных данных наблюдается в тех случаях, когда кривые поражаемости выходят из начала координат (рис. 9, кривая *1*), т. е. когда гибель организмов начинается уже при ничтожно малых дозах. Это соответствует тем случаям, когда поражение вызывается вероятнее всего одним ионизационным актом, хотя клетка пронизывается многими электронами, которые образуют тысячи пар ионов на своем пути. Указанная закономерность наблюдается при облучении вирусов, бактерий, простейших; ей же подчиняется интенсивно изучаемый зарубежными авторами так называемый мутационный процесс, т. е. проявление поражений в последующих поколениях.

В тех случаях, когда мишень поражается в результате нескольких актов ионизации, кривая поражаемости, а следовательно, и выживаемости имеет S-образную форму. С точки зрения теории мишени, это обусловлено тем, что число ударов о мишень возрастает пропорционально дозе, а количество попаданий в мишень растет более медленно (по экспоненциальному закону). Причем попадание и удар, т. е. ионизационный акт в мишени,— не идентичные понятия. Хорошо известно, что ионизационные акты распределяются вдоль пути электрона неравномерно. В тех же местах, где происходит ионизация, создается не только одна пара ионов, но группы ионов (ионные рои), которые образуются вторичными электронами. Хорошо известно, что ионы, образующиеся вдоль пути электрона, распределены неравномерно: чем больше энергия электрона, тем реже происходит ионизация. Поэтому если размеры чувствительного объема меньше интервалов между ионными роями, то не всякое пересечение мишени электроном вызовет ионизацию внутри этого объема. С точки зрения теории мишени, в этом состоит принципиальное различие в биологическом действии α- и β-частиц. Поскольку α-частица обладает большой плотностью ионизации, то при пересечении мишени она всегда создаст в ней одну или несколько пар ионов.

Таким образом, попадание в мишень β-частиц и вторичных электронов приведет к удару (ионизации) только тогда, когда интервалы между ионизированными атомами меньше диаметра мишени, в противном случае не всякое попадание приведет к удару. При возрастании дозы вероятность удара также возрастает и в пределе достигает 1.

Если биологический эффект обусловлен одним ионизационным актом, то количество погибших организмов, вполне естественно, не должно зависеть от мощности, а только от абсолютного значения дозы. Следовательно, при одной и той же дозе, полученной за 1 минуту или за несколько часов, должен наблюдаться одинаковый эффект при условии, что чувствительность биологического субстрата остается постоянной. В тех случаях, когда биологические изменения обусловлены кумулятивным действием, производимый эффект может зависеть от мощности дозы, поскольку в интервале между ударами в чувствительной зоне может произойти восстановление центров. Так как эффект связан с актами ионизации, биологическое действие зависит только от плотности ионизации.

Последователи теории мишени пытались связать эту чисто формальную теорию с реально существующими в клетках морфологическими структурами. Основным чувствительным элементом клетки в теории мишени принимается ядро; поскольку его геометрические размеры слишком велики, считалось, что чувствительным элементом являются хромосомы или их части. Некоторые авторы принимали в качестве такого чувствительного элемента ядрышки. Тщательные морфологические измерения различных частей клетки показывают, что морфологически в клетках нет таких образований [79], которые бы соответствовали размерам и параметрам мишеней, постулируемых теорией, и только в некоторых случаях получаются формальные совпадения [81]. Некоторые видные последователи теории мишени в ее модернизированном виде [69] считают, что строго доказанным как с математической, так и с физической и биологической точек зрения является применение теории мишени для объяснения механизма биологического действия на вирусы, бактерии и мутационный процесс; при этом роль мишени играют крупные молекулы в хромосомах и вирусы в целом как одна протеиновая молекула. Исходя из этого, некоторые исследователи вычисляли и подгоняли размеры и форму мишени

под опытные данные. Считается, что ведущая роль в поражении принадлежит элементам ядра клеток. Большинство зарубежных исследователей считает, что поражение зависит от непосредственного попадания электронов в морфологические элементы ядра, которые и являются мишенями. Такими элементами являются, по их мнению, хромосомы и те биохимические вещества, которые входят в их состав (тимонуклеиновая кислота).

В настоящее время имеются исследования, которые показывают, что не меньшую роль играет поражение цитоплазмы радиоактивными излучениями [15, 87]. Было показано, например, что тот генетический эффект, который рассматривался как безусловный результат прямого действия радиоактивных излучений на ядро и его компоненты, может быть вызван облучением только цитоплазмы.

Накао установил, что если облучать до оплодотворения только яйцо шелковичного червя и оплодотворять его необлученным сперматозоидом, то у потомства происходит нарушение тех генетических признаков, которые вносятся сперматозоидом.

Еще более убедительные результаты были сообщены Дюри [46], который показал, что при облучении изолированных ядер яйцевых клеток лягушки и саламандры морфологические изменения в ядре, характерные для поражения, появляются после облучения его дозами, равными примерно 50 000 г. Такие же изменения в ядре при облучении клеток в целом получаются при значительно меньших дозах (1 000—5 000 г). Исследования Дюри [46] в зарубежной литературе обычно замалчиваются, хотя нет экспериментальных данных, которые опровергали бы его результаты.

Такого же характера данные были получены и другими исследователями. Харрис [123] облучал раздельно ядро и цитоплазму у крупной амебы (Amoeba proteus). Затем он извлекал ядра и вводил облученное ядро в необлученную цитоплазму, и наоборот. На основании этих опытов он пришел к выводу, что ядро и цитоплазма поражаются независимо друг от друга. Им было установлено, что 50% смертельная доза для ядра равна 120 000 г, а для цитоплазмы — 280 000 г. Даже при поражении цитоплазмы значительно меньшими дозами клетки полностью теряют способность делиться [123]. Однако клеточ-

ное деление может все же происходить при поражении ядра дозами, близкими к смертельным. Заметная задержка деления клетки происходит уже при облучении цитоплазмы дозами, равными 100 г. Хотя сторонники теории мишени в ее современном виде и добились довольно удовлетворительного совпадения формально вычисленных кривых поражаемости с экспериментом при облучении α- и β-частицами и γ-лучами, однако при расчетах кривых поражаемости для α-частиц возникают уже формальные затруднения. Удельная ионизация, создаваемая α-частицами, значительно больше, чем у электронов. Следовательно, вероятность попадания одной α-частицы в мишень гораздо меньше вероятности попадания нескольких сотен электронов или фотонов, создающих в сумме такую же ионизацию, что и α-частицы. В тех случаях, когда гибель объекта происходит в результате одного акта ионизации, эксперименты показывают, что разница в биологическом действии α- и β- частиц значительно меньше, чем это следует из теории мишени. В то же время в некоторых случаях обнаружено, что нет различия между действием α- и β-излучений. Чтобы примирить эти противоречия, вытекающие из теории мишени, приходится допустить, что размеры мишени в одной и той же клетке различны для α- и β-частиц.

Несмотря на то, что до настоящего времени есть еще много последователей теории мишени, все же отмечается значительный отход от нее, так как в литературе накапливается все больше и больше фактов, противоречащих этой теории.

Выше отмечалось, что очень трудно увязать морфологические картины с размерами мишени [12]. В настоящее время установлено, что мутационные явления происходят не только при облучении ионизирующими излучениями, но и при воздействии таких химических веществ, как иприт и колхицин [4, 50, 67], которые дают аналогичную картину.

Накапливается все больше и больше материалов, противоречащих предположениям, что ядро является более чувствительным к излучению. В ряде случаев установлено, что в большей степени поражается протоплазма. В теории мишени является порочным основное предположение о наличии в клетке ограниченных объемов, которые ответственны за общую реакцию поражения, в то

время как остальное вещество клетки инертно. Теория мишени не пытается объяснить механизмы тех реакций, которые происходят в чувствительной области. В основном ее последователи предполагают, что те реакции, которые возникают в чувствительной области, являются реакциями прямого действия на межмолекулярные связи в крупных молекулах белка. В связи с развитием теории непрямого действия последователи теории мишени предполагают, что образующиеся вследствие ионизации радикалы воды имеют возможность удачно прореагировать только в этой области; это, конечно, является сильной натяжкой.

Теория мишени постепенно отмирает. Однако она сыграла положительную роль, так как для ее подтверждения было предпринято большое число исследований по изучению количественных закономерностей, связанных с биологическим действием излучения. Ряд экспериментальных данных, полученных при этом, отвергает эту теорию.

Непрямое действие излучения

В результате ионизации, происходящей при воздействии излучения, может произойти разложение воды на свободный водород и перекись водорода [22]:

$$2H_2O \rightarrow H_2 + H_2O_2; \qquad (1)$$

однако накопление ее происходит чрезвычайно медленно, так как при облучении перекись водорода в свою очередь разлагается на воду и кислород:

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2. \qquad (2)$$

Скорость реакции (2) несколько меньше, чем реакции (1), поэтому в воде происходит образование некоторого количества перекиси водорода. Она может быть обнаружена при облучении большими дозами радиоактивных излучений (особенно при облучении α-частицами). При длительном облучении воды не происходит непрерывного накопления перекиси водорода, так как через некоторое время процессы образования и разложения уравновешиваются, после чего количество перекиси остается постоянным [2].

Поскольку живые ткани в основном состоят из воды, было высказано предположение, что лучевое поражение происходит не в результате непосредственного воздействия излучения на молекулы протоплазмы, а обусловлено продуктами разложения воды, в частности, перекисью водорода, которая хорошо окисляет биохимические компоненты протоплазмы.

Для подтверждения этой точки зрения некоторые исследователи вводили в организм перекись водорода, стремясь получить лучевые поражения. В литературе приводится ряд фактов, когда при введении в организм перекиси водорода удавалось получить примерно такую же морфологическую картину, как и при лучевом поражении. Однако эти опыты не показательны, так как параллелизм картины поражения под воздействием излучения и при введении перекиси водорода касался только некоторых банальных внешних проявлений. Перекись водорода вводилась в количествах, значительно бо́льших, чем может образоваться при облучении. Кроме того, следует отметить, что при облучении смертельной дозой, равной примерно 600 г, образуется около 10^{14}—10^{15} молекул перекиси на 1 г ткани. Такое количество перекиси водорода должно разлагаться каталазой. Одна молекула каталазы может разложить в 1 минуту $5 \cdot 10^4$ молекул перекиси. Никакого параллелизма между степенью поражения и содержанием каталазы в органах установить не удалось [27]. Прибавление каталазы в большинстве случаев не оказывало влияния на поражаемость организмов радиоактивными излучениями. Этими же недостатками страдали опыты, проводившиеся in vitro на белках и других соединениях [114].

Новые исследования установили отсутствие сходства между характером поражений под действием излучений и перекиси водорода [116]. Параллельно изучалось изменение оптических свойств белка при облучении и под воздействием таких количеств перекиси, которые могли образоваться при данной дозе излучения. Было установлено, что спектр поглощения белка заметно изменяется в интервале длин волн 2 510—3 000 Å при облучении дозами 6 000—250 000 г; в то же время при введении таких количеств перекиси водорода, которое образуется при облучении дозой 250 000 г, не было обнаружено никаких изменений оптических свойств сывороточного аль-

бумина. Эти же количества перекиси водорода не вызывают никаких изменений вязкости белка, которые возникают при облучении значительно меньшими дозами.

Сравнительные количественные исследования показывают, что хотя перекись водорода и вызывает поражение, однако динамические закономерности значительно отличаются от характера поражения, обусловленного радиоактивными излучениями [16]. Например, при облучении γ-лучами дыхание сперматозоидов морского ежа остается неизменным, или при повышении дозы закономерно падает. При малых количествах перекиси водорода (10^{-4}—10^{-5} молей) дыхание возрастает и только при значительном повышении отмечается понижение интенсивности дыхания (табл. 8).

Таблица 8

Изменение дыхания сперматозоидов морского ежа в зависимости от концентрации перекиси водорода

Концентрация H_2O_2, моль	Влияние на дыхание
0,01	Полное подавление
0,001	Дыхание подавлено на 90%
0,0005	Отсутствие эффекта
0,0001	Стимуляция дыхания на 60%

Кроме того, в биологических тканях и жидкостях никогда не удавалось обнаружить следов перекиси водорода даже после облучения очень большими дозами.

При воздействии радиоактивными излучениями на разбавленные растворы очень быстро инактивируются различные ферменты, например, уреаза, сукцин-дегидрогеназа. Полная инактивация в разбавленных растворах достигается при облучении дозами порядка сотен рентгенов. При введении в такие же разбавленные растворы перекиси водорода в количестве, соответствующем дозе, равной 200 000 г, инактивация не достигается. Аналогичные данные были получены на бактериях и сперме морского ежа.

Весьма показательно, что введение в раствор одновременно с перекисью водорода ионов двухвалентного железа и двухвалентной меди в количестве, равном 10^{-5} моля, значительно ускоряло действие перекиси во-

дорода; в этом случае характер воздействия приближался к лучевому поражению. Это обусловлено тем, что при взаимодействии ионов металла с перекисью водорода происходит образование более активного радикала OH:

$$H_2O_2 + Fe^{++} \rightarrow FeOH + OH.$$

В настоящее время все более и более склоняются к предположению, что основную роль в первичном биологическом действии играют активные радикалы H, OH и HO_2 [34], которые в первую очередь возникают при облучении водной среды [28]. Для разложения воды на радикалы H и OH достаточно затратить количество энергии, равное 5 эв. При отрыве электрона от молекулы воды происходит первичная реакция:

$$H_2O \rightarrow H^+ + OH,$$

в результате образуется радикал OH и ион водорода H^+. Образующийся при этом электрон присоединяется к водородному иону, образуя активный электрически нейтральный водородный радикал

$$H^+ + e \rightarrow H,$$

или захватывается молекулой воды; это приводит к следующей реакции:

$$H_2O + e \rightarrow H + OH^-.$$

При наличии растворенного кислорода водородный радикал реагирует с ним, образуя новый радикал HO_2, который был открыт Бахом:

$$H + O_2 \rightarrow HO_2.$$

Этот радикал, конденсируясь, дает перекись водорода и свободный кислород [35]:

$$2HO_2 \rightarrow H_2O_2 + O_2.$$

По схеме Баха, радикал HO_2 дает высшую перекись, что является, видимо, более вероятным [139].

Последняя реакция количественно связана с содержанием свободного кислорода и при уменьшении его ослабляется. Она ведет к уменьшению количества свободных радикалов водорода.

Свободные радикалы не могут долго существовать; их время жизни равно примерно $2 \cdot 10^{-7}$ секунд. Они реагируют друг с другом или с любыми группами молекул, способными вступать в реакции. При этом возможно протекание следующих реакций:

$$H + H \rightarrow H_2; \quad (3)$$

$$H + OH \rightarrow H_2O; \quad (4)$$

$$H_2 + OH \rightarrow H_2O + H; \quad (5)$$

$$H + O_2 \rightarrow HO_2; \quad (6)$$

$$OH + OH \rightarrow H_2O_2; \quad (7)$$

$$HO_2 + HO_2 \rightarrow H_2O_4. \quad (8)$$

Уменьшение числа водородных радикалов в результате реакции (3) уменьшает вероятность реакции (4), ведущей к рекомбинации радикала OH. Благодаря этому активность радикала OH по отношению к другим молекулам, присутствующим в растворе, возрастает. Радикалы OH химически высокоактивны: они очень хорошо окисляют органические ионы. Радикал H менее активен и, по мнению Вейса, ему принадлежит в биологическом действии второстепенная роль. Схема разложения водной среды объясняет некоторые явления, происходящие при лучевом поражении, в частности, тот факт, что уменьшение парциального давления кислорода во время облучения оказывает защитный эффект и значительно снижает смертность организмов. Очень многими исследователями было твердо установлено, что радиобиологический эффект определяется количеством растворенного кислорода в среде или тканях организма в момент облучения [36, 37, 42, 97, 107]. Бактерии coli в анаэробных условиях гораздо менее чувствительны к облучению, чем в кислородной среде. При помещении этих бактерий в атмосферу азота или водорода абсолютная смертельная доза возрастала от 6 500 до 10 000 г. Устойчивость парамеций сильно повышается в бескислородной среде. Исследования на высших животных также показывают, что при

искусственно вызванной аноксии или при снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе во время облучения значительно снижалась смертность крыс и мышей. В некоторых случаях удавалось получить 100% выживаемость при абсолютной гибели контрольных животных после облучения [14].

Следует отметить, что кривые поражаемости радиоактивными излучениями для различных организмов, начиная от одноклеточных и кончая высшими организмами,



Рис. 15. Зависимость дозы инактивации от концентрации в воде вируса табачной мозаики.

дают сходную картину снижения смертности, в зависимости от уменьшения концентрации кислорода.

В то же время опыты in vitro показывают, что уменьшение парциального давления кислорода при облучении воды понижает ее окислительную способность; это следует из теоретических соображений, поскольку при этом уменьшается выход радикалов HO_2.

Теория непрямого действия радикалов воды подтверждается также следующими экспериментальными фактами.

Известно, что инактивация различных биохимических и биологических субстратов в водном растворе происходит при облучении значительно бо̀льшими дозами, если они находятся в сухом состоянии по сравнению с влажным. На рис. 15 приведена зависимость дозы инактивации от концентрации белка вируса табачной мозаики в водном растворе [69]. Если количество воды настолько мало, что состояние белка вируса приближается к сухому, доза инактивации равна примерно 10^6 г; при разбавлении в отношении $1:10^6$ доза уменьшается примерно в 1 000 раз.

Влажные семена гибнут при облучении значительно меньшими дозами, чем сухие.

Твердо установлено, что отсутствие кислорода имеет существенное значение только во время непосредственного облучения, т. е. только в тот период, когда могут образовываться и существовать радикалы. Доказательством теории непрямого действия является также эффект разбавления. Известно, что при одной и той же дозе облучения количество инактивированного фермента в широком интервале не зависит от концентрации фермента в растворе.

Например, было обнаружено, что при облучении двух растворов, концентрация которых отличается в 60 раз, образуется одинаковое количество инактивированного фермента [48]. Казалось бы, биологический эффект должен быть различным, так как в силу различия концентраций этих растворов неодинакова вероятность попадания фотонов и электронов в молекулы фермента. Но поскольку этого не происходит, то, видимо, причина биологического действия излучения обусловлена водной средой, для которой величина поглощенной энергии в обоих случаях одинакова, так как относительное количество растворенного фермента по массе очень невелико (примерно 0,1%). Расстояние между молекулами настолько мало, что все продукты распада воды имеют возможность вступить в реакцию с молекулами фермента. При очень малых концентрациях, когда расстояния между молекулами становятся очень большими, начинает сказываться влияние разбавления.

Независимость химического эффекта от разбавления [115] отмечена также для низкомолекулярных растворов неорганических соединений (например, для муравьиной кислоты). При облучении дозой 100 000 r 1 л водного раствора, содержащего 10^{-4} — 10^{-1} граммолекул муравьиной кислоты, образуется 25 микромолей водорода.

Возникающие при воздействии радиоактивных излучений радикалы реагируют с окружающими молекулами. Они окисляют все, что может окисляться, и восстанавливают все, что может восстанавливаться. Так как радикалы весьма активны, их время жизни ничтожно мало; часть из них рекомбинирует, вновь образуя воду, другая часть успевает прореагировать с активными группами составляющих протоплазму органических молекул. Соот-

ношение между количеством радикалов, которые рекомбинировали и прореагировали с молекулами биологического субстрата, определяется соотношением скоростей этих двух реакций (рекомбинации и окисления — восстановления). Окисление осуществляется в основном радикалами OH и HO_2, так как их химическая активность значительно больше, чем, например, перекиси водорода. Кроме того что перекись водорода в условиях облучения ионизирующими излучениями очень нестабильна и быстро разлагается в присутствии активных радикалов по следующей схеме:

$$H_2O_2 + H \rightarrow H_2O + OH;$$
$$H_2O_2 + OH \rightarrow HO_2 + H_2O;$$
$$H_2O_2 + HO_2 \rightarrow H_2O + O_2 + OH.$$

Так как молекулы биохимических компонентов химически весьма активны, то значительная часть их, повидимому, в среднем больше половины, прореагирует с биохимическим субстратом. Однако не все реакции дают полноценный эффект. Изучение биологического действия излучения показывает, что эффект поражения вызывается только небольшой долей радикалов, образующихся при облучении клеток и тканей.

Окисление или восстановление данного вещества зависит от его окислительно-восстановительного потенциала; если окислительный потенциал больше — 0,52 *в*, то вещество будет окисляться, если же он ниже — 1,1 *в*, то вещество будет восстанавливаться.

Потенциалы биологически важных биохимических компонентов протоплазмы обыкновенно больше 0,5 *в*, следовательно, такие соединения, как глютатион, цистеин, цитохром, аскорбиновая кислота, должны окисляться в водных растворах. Имеется некоторая вероятность того, что гипотетические продукты, дающие начало развитию цепного процесса, при котором получается развитие лучевого поражения, также возникают в результате окисления; это подтверждается хотя бы тем, что уменьшение парциального давления кислорода сильно снижает поражаемость [97].

Образованные радикалы существуют очень короткий промежуток времени. В чистой воде они рекомбинируют и дают частично перекись; в то же время они могут реаги-

ровать с химически активными группами, входящими в состав протоплазмы. Соотношение между количеством рекомбинированных и прореагировавших с биологическим субстратом радикалов определяется соотношением скоростей реакции.

Имеются вполне убедительные данные о том, что скорость реакции с биохимическими компонентами протоплазмы может иногда превосходить скорость рекомбинации радикалов. Исследования Эммануэля и Кругляковой [139] показывают, что при рекомбинации радикала в водном растворе HO_2 образуется не вода, а радикал H_2O_4, который может существовать в растворе в течение длительного времени. Если в этом растворе имеются хорошо окисляемые молекулы, радикал H_2O_4 взаимодействует с ними.

Анализ количественных закономерностей облучения показывает, что на собственно биологическое действие, которое приводит к картине лучевого поражения, затрачивается незначительное количество поглощенной энергии радиоактивных излучений. Следовательно, далеко не всегда при реакции радикалов возникают биологические изменения. Радикалы окисляют все, что может окисляться, но, повидимому, далеко не все молекулы, которые окислились, могут завязать реакцию, которая будет продолжаться после окончания облучения за счет внутренних энергетических резервов. Исследования инактивации ферментов in vitro под воздействием радиоактивных излучений показали, что для инактивации ферментов в разбавленных растворах требуются незначительные дозы, порядка сотен рентгенов; если же к растворам, содержащим ферменты, прибавляются белки, то инактивационная доза резко возрастает. Этот эффект получил название «защитного действия» [17—48].

Величина дозы инактивации ферментативной активности зависит от степени очистки белка, так как белковые загрязнения играли роль защитных веществ. В тех случаях, когда энзимы были хорошо очищены от белка и концентрация их была невелика, инактивация происходила при облучении дозами, не превышающими 100 г.

В живой протоплазме их чувствительность очень сильно понижена в связи с наличием большого количества защитных веществ.

Защитный эффект зависит от скорости реакций радикалов с органическими молекулами. Чем с большей скоростью реагирует данное соединение с продуктами распада воды, вероятнее с радикалами воды HO_2 и OH, тем больший защитный эффект оно будет оказывать по отношению к соединениям, реагирующим с небольшой скоростью. Соединение, которое реагирует с наибольшей скоростью, захватывает наибольшее число радикалов, и защитным будет то вещество, скорость реакции которого с радикалами превышает скорость реакции с биологически важным компонентом. Экспериментально было определено условное защитное действие для большого количества соединений [69], т. е. определялась та концентрация, которая снижает на 50% скорость разложения аллоксан-аденин-динуклеотида при воздействии радиоактивными излучениями (табл. 9).

Таблица 9

Концентрации различных веществ, при которых скорость разложения аллоксан-аденин-динуклеотида уменьшается на 50% [8]

Вещество	Концентрация, моль/литр	Вещество	Концентрация, моль/литр
Глицин	$1{,}8\cdot10^{-4}$	K—Тиоционат	$5{,}2\cdot10^{-2}$
Натрий, аксалат	$1{,}5\cdot10^{-4}$	Фруктоза	$1{,}4\cdot10^{-1}$
Аланин	$1{,}7\cdot10^{-3}$	Натрит	$1{,}8\cdot10^{-2}$
Глюкоза	$4{,}3\cdot10^{-3}$	Нуклеат	$5{,}8\cdot10^{-2}$
Сукроза	$3{,}2\cdot10^{-2}$	Аллоксан-аденин-динуклеотид	1,0

Было установлено, что большим защитным действием обладают соединения, в которые входят сульфгидрильные группы и сера. Цистеин, глютатион хорошо защищают другие соединения от воздействия излучения [92, 93], так как скорость их реакции с радикалами велика. Тиомочевина, например, обладает в 200 раз бо́льшим защитным действием, чем мочевина. Это явление защиты было отмечено также для более простых соединений. Было показано, например, что ацетон разлагается при воздействии радиоактивных излучений, однако, если к раствору ацетона прибавить муравьиную кислоту, то только она будет разлагаться; если же к ацетону приба-

вить уксусную кислоту, то защитную роль принимает на себя ацетон (он распадается); уксусная кислота реагирует более медленно и при этих условиях не разлагается.

Наличие конкурентных отношений во вторичных реакциях взаимодействия биохимических компонентов с продуктами распада воды объясняет, почему только небольшая часть поглощенной энергии излучения вызывает поражение. Как уже указывалось выше, закономерности поражения ионизирующими излучениями подчиняются законам вероятности и хорошо описываются известной формулой Пуассона (см. стр. 18).

Сторонники теории мишени чисто формально представляли себе эту зависимость как вероятность попадания электронов в гипотетическую мишень. Эта закономерность, с точки зрения теории радикалов, должна выражать вероятность реакции с данным компонентом протоплазмы при наличии значительного количества конкурирующих процессов. Рассмотрение вероятности реакции радикалов с гипотетическими молекулами приводит к тем же формулам и результатам, как и в теории мишени; однако это рассмотрение является более обоснованным.

Защитное действие соединений, имеющих сульфгидрильную группу, обусловлено тем, что при облучении in vitro сульфгидрильные группы легко окисляются водными радикалами. Баррон [17, 18] выдвинул теорию, согласно которой лучевое поражение вызывается инактивацией сульфгидрильных групп вследствие их окисления радикалом HO_2:

$$2SH + 2HO_2 \rightarrow S - S + 2H_2O;$$
$$2SH + H_2O_2 \rightarrow S - S + 2H_2O.$$

Тиоловые соединения обладают защитным действием не только in vitro, но и оказывают профилактическое действие при введении их в организм перед облучением. Это обстоятельство как будто служит убедительным подтверждением теории. Однако если бы ионизирующие излучения и образовавшиеся радикалы действовали непосредственно на сульфгидрильные группы и окисляли их, как это себе представляет Баррон, то после облучения должно уменьшиться количество восстановленного глютатиона. Изучение состояния глютатиона в крови и тканях

животных после общего облучения смертельными дозами (600 г) показало, что нельзя обнаружить никаких изменений в содержании восстановленного глютатиона [118, 77]. После облучения смертельными дозами также не было обнаружено никаких изменений активности сульфгидрильных ферментов: сукциноксидазы, сукциндегидрогеназы и цитохромоксидазы в печени и почках [22, 68].

В протоплазме, кроме сульфгидрильных групп, имеется много хорошо окисляемых соединений, которые конкурируют друг с другом. Количество поглощенной энергии очень невелико, а количество свободных радикалов, принимая во внимание рекомбинацию, еще меньше. Гипотеза совершенно неосновательно предполагает возможность избирательного поражения. Это невероятно даже в случае наличия избирательности, поскольку количество электронов, вызывающих поражение, слишком мало, а конкурирующих агентов слишком много. Избирательная инактивация сульфгидрильных групп возможна только в пробирке в очень разбавленных растворах, а там, где лабильных связей много, эффект уменьшается. Поэтому мало вероятно, что профилактическое действие цистеина и глютатиона обусловлено тем, что они вызывают в организме такое же защитное действие, как in vitro.

Всякая химическая реакция в водной среде, протекающая под действием радиоактивных излучений, за редким исключением должна тормозиться всеми агентами, которые задерживают и уменьшают выход радикалов при облучении. Наблюдается полный параллелизм между тормозным действием, которое оказывает ряд соединений на течение некоторых химических реакций в водных растворах, и их профилактическим действием при поражениях радиоактивными излучениями. Например, наблюдалось, что полимеризация полиметакриловой кислоты в водных растворах тормозится всеми соединениями, которые обладают профилактическим действием. Реакция задерживается цианистым калием, тиомочевиной, азидом натрия, тиосульфатом натрия, глюкозой, метиламином и метиловым алкоголем. Тормозящая активность этих соединений полностью совпадала с их профилактическим действием, которое наблюдалось в опытах с животными (сульфгидрильные соединения не могли быть использованы в этих исследованиях, так как сульфгидрильная группа комплексируется с полиметакриновой кислотой).

Профилактическое действие сульфгидрильных соединений некоторые авторы объясняют защитным действием [103], поскольку глютатион, цистеин и другие соединения обладают способностью «защищать» от лучевого воздействия в опытах in vitro другие соединения, например, белки и ферменты, находящиеся в разбавленных растворах, т. е. они более энергично реагируют с радикалами и перекисями, чем другие соединения. Повидимому, все же механизм профилактического действия сульфгидрильных *соединений связан с другими их свойствами.* Несмотря на то, что сульфгидрильные группы поражаются in vitro больше, чем другие соединения, степень поражения их в тканях организма при облучении почти не отличается от поражения других систем [68]. Вероятнее всего, что действие всех профилактических соединений и, в частности, сульфгидрильных соединений заключается в том, что они снижают напряжение кислорода в тканях, т. е. их действие аналогично действию пониженного содержания кислорода. Это подтверждается работой [49], где было установлено, что защитное действие цистеина совершенно не проявляется, когда одновременно понижается содержание кислорода.

Некоторые авторы считают, что добавление таких защитных средств, как натрий нитрита и этанола муравьинокислого натрия, увеличивает энзиматическое разложение перекиси водорода и каталаза функционирует как пероксидаза. Однако это менее вероятно, так как прибавление каталазы при облучении обычно оказывается неэффективным и не уменьшает степени поражения (см. стр. 85). Основным действующим агентом является все же не перекись водорода, а радикалы OH и HO_2 и высшие перекиси.

До сих пор неизвестно, какая физико-химическая реакция возникает при облучении и затем самостоятельно развивается, ускоряясь во времени. Всякая теория, которая стремится установить истинный механизм развития лучевого поражения, должна прежде всего ответить на вопрос, почему происходит развитие вторичной реакции и почему она развивается ускоренно. Теория, утверждающая, что во время облучения избирательно поражается какая-либо ферментная система, сразу же ставит вопрос, почему *это нельзя наблюдать сразу и почему существует инкубационный* период, в течение которого не наблюдается

никаких симптомов поражения. Динамика развития поражения, наличие инкубационного периода, независимость развития реакции поражения от физиологического состояния свидетельствуют о том, что эта реакция не является на первых скрытых фазах своего развития реакцией извращения обмена веществ. Последователи теории мишени считают, что в тех случаях, когда эффект возникает от очень незначительной дозы, весьма возможно, от одного ионизационного акта, биологическое действие обусловлено прямым поражением крупных молекул; в этом случае температура не должна влиять на процесс и результат не зависит также от интервалов в облучении. Экспериментальные данные показывают, что по механизму действия эти случаи не отличаются от других закономерностей и являются результатом непрямого действия радикалов и перекисей, образующихся в воде при облучении. Летальный эффект на бактериях и процесс появления вариаций (мутаций), которые сторонники теории мишени считают характерными примерами действия одного ионизационного акта, обусловлены вторичным действием радикалов воды. Одним из характерных признаков, позволяющих установить наличие вторичного действия, является зависимость смертельного исхода от концентрации кислорода [14, 42, 107, 112].

В последнее время появились вполне убедительные данные, показывающие, что снижение парциального давления кислорода повышает выживаемость бактерий [14, 97]. В то же время было установлено, что снижение концентрации кислорода во время облучения уменьшает повреждение хромосом у традесканции. Оказалось, что скорость образования летальных мутаций у дрозофил тормозится искусственно вызванной аноксией (недостатком кислорода). Окись углерода при облучении традесканции значительно уменьшает частоту хромосомных аберраций. Очень показательно, что этот эффект снимается, если значительно повысить концентрацию кислорода во время облучения. Оказывается, что температура также влияет на скорость развития поражения и мутационных изменений. Изучая выживаемость различных рас бактерий coli, подвергавшихся действию летальных доз, Холлендер [121] установил, что если после облучения культуры бактерий выдерживать при температурах 6—30°, то максимальная гибель происходит при темпера-

туре, равной 30°; при различных температурах количество выживающих бактерий изменялось примерно в 4 раза (рис. 16). Различие в этих случаях не качественное, а количественное. Чтобы привести к смертельному исходу или вызвать вариационный эффект, требуется ничтожное количество лучистой энергии. Это является свидетельством того, что вероятность взаимодействия радикалов с компо-

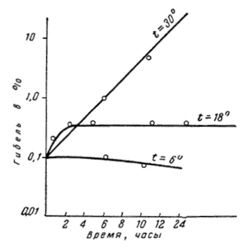


Рис. 16. Кривые гибели бактерий coli, находящихся в различных температурных условиях после облучения.

нентами субстрата, которые ответственны за биологический эффект, очень велика. В данном случае быстрее, чем у других организмов, развивается и вторичная реакция. Именно поэтому один ионизационный акт может дать полный эффект.

Наличие воды ускоряет и увеличивает выход реакции. Например, в сухом виде вирус мозаичной болезни табака поражается в результате прямого действия при облучении большими дозами; в водной среде его поражение вызывается радикалами воды, причем для этого достаточно облучать его дозами, в 100—1 000 раз меньшими.

Кинетика образования перекисей в воде при облучении радиоактивными излучениями помогает понять некоторые биологические закономерности, возникающие при действии различных радиоактивных излучений, хотя при облучении

вряд ли успевает образовываться перекись непосредственно в протоплазме [8]. Окислительные свойства воды, лишенной кислорода, не изменяются при облучении ее β- и γ-лучами. Температура оказывает слабый эффект на количественный выход перекисных соединений. Температурный коэфициент равен 1,2—1,3. Мощность дозы играет довольно существенную роль. Выход перекисных продуктов увеличивается, если мощность дозы увеличивается

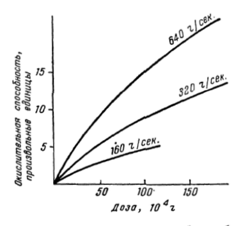


Рис. 17. Изменение окислительной способности воды при облучении дозами различной мощности.

(суммарная доза остается той же) (рис. 17). Такое же влияние оказывает мощность дозы на биологический эффект.

При облучении α-частицами образование перекисей не зависит от температуры и парциального давления кислорода, причем в зависимости от дозы облучения, окислительная способность увеличивается линейно (рис. 18) [97]. При облучении рентгеновыми, β- и γ-лучами окислительная способность воды нарастает с повышением дозы по экспоненциальному закону. При облучении рентгеновыми, β- и γ-лучами с уменьшением парциального давления кислорода во время облучения снижается поражаемость; при облучении α-частицами снижение кислорода оказывает очень незначительный эффект [97]. Отмечено было, например, что характер кривых поражаемости неодинаков

для α-частиц по сравнению с другими типами радиоактивных излучений: например, при облучении рентгеновыми лучами кривая поражаемости имеет S-образную форму,

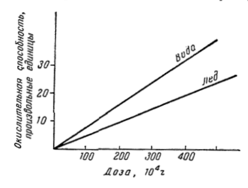


Рис. 18. Изменение окислительной способности воды и льда от дозы облучения α-частицами.

а для α-лучей наблюдается линейная зависимость. Это обусловлено тем, что вероятность попадания двух α-частиц в одно и то же место очень мала.

Прямое действие излучения

Многочисленный экспериментальный материал убедительно подтверждает теорию радикалов (непрямое действие излучения). Однако некоторые исследователи считают, что биологический эффект обусловлен не только вторичными процессами, а что ионизирующие излучения вызывают и непосредственный биологический эффект, разрывая химические связи в сложных белковых молекулах. Правда, в этих случаях необходимо производить облучение чрезвычайно большими дозами. Так, например, гибель высушенных вирусов, спор бактерий и семян происходит при воздействии дозами порядка сотен тысяч рентгенов, в то время как инактивация этих же объектов, находящихся в водном растворе, происходит при облучении дозами порядка сотен рентгенов. Было неоднократно показано, что ферменты и белки можно инактивировать и в сухом виде. Высушенные вирусы, так же как и сухие споры бактерий и семена, погибают в результате облучения.

Последователи теории мишени считают, что и в тех случаях, когда действие на клетку проявляется от одного ионизационного акта (кривая поражаемости экспоненциальна), эффект зависит от прямого действия электронов на внутренние связи крупных белковых молекул. Эти молекулы и являются мишенями. Гибель вирусов, бактерий, мутационные изменения и действие на отдельные клетки (пыльца растений) являются, с точки зрения теории мишени, актами прямого действия.

Некоторые исследователи рассматривают прямое действие излучения как непосредственный разрыв химических связей и, следовательно, разрушение жизненно важных биомолекул [111, 69]. Предполагается, что это разрушение является необратимым, т. е. молекулы восстановиться не могут. При дальнейшем развитии организма происходит нарушение того звена обмена (роста, развития), которым управляет данная молекула. По мнению сторонников теории мишени [69], существуют следующие объективные признаки, которые позволяют различать прямое действие от непрямого.

В случае *прямого* действия биологический эффект не зависит от срока воздействия (фактора времени), а только от суммарной дозы, а при *непрямом* действии — зависит. Это вытекает из представления о необратимом характере процесса разрушения молекул. Действительно, при облучении вирусов с интервалом до 40 дней наблюдались случаи, когда биологический эффект зависел только от суммарной дозы. Было установлено также, что мощность дозы при более кратковременных облучениях не влияет на смертельный исход. Например, процент гибели спор бактерий mesentericus одинаков, если облучать их α-частицами, создающими мощность дозы 164 г/сек и 1 020 г/сек при одной и той же интегральной дозе.

Точно так же не зависит от интервала между облучением частота мутаций (как указывалось выше, при облучении многоклеточных биологический эффект зависит от интервала между облучениями и мощностью дозы). Тем не менее утверждение, что независимость биологического эффекта от интервала между облучениями является показателем прямого действия, вряд ли соответствует действительности.

При дробном облучении в течение каждого периода воздействия в организме возникают какие-то химические

изменения и новые продукты реакции, которые продолжают образовываться и после облучения. Если концентрация этих продуктов лежит ниже порога физиологического действия, то они не могут возбудить новый процесс — вторую фазу лучевой реакции. При последующих облучениях химические изменения и число образованных продуктов увеличиваются, приближаясь к пороговому значению. Если в интервалах между облучениями эти продукты разрушаются в заметном количестве, то естественно, что не будет наблюдаться полного суммирования эффектов. Таким образом, между процессом образования и разрушения все время будет происходить конкуренция. Чем больше мощность, тем больше выход, следовательно, в этом случае пороговая доза (при которой начинается гибель организмов) будет меньше. Отсутствие суммирования при действии на вирусы и бактерии свидетельствует о том, что продукты, образовавшиеся в клетках, обладают большей стойкостью. Известно, например, что картина поражения радиоактивными излучениями лягушек (см. стр. 59—60) не может быть отнесена за счет прямого действия, исходя из приведенного выше критерия.

Если облучение проводить при низкой температуре [5], то эффект первичного облучения сохраняется в течение недель, т. е. в этих условиях не происходит разрушения продуктов, образовавшихся при облучении. Казалось бы, что в этом случае также можно говорить о прямом действии.

При прямом действии биологический эффект не зависит от температуры в противоположность непрямому действию. Основанием для этого утверждения послужили опыты, где исследовалось влияние температуры на выживаемость [111]. Было показано, что в широком интервале гибель дрозофил не зависит от температуры (табл. 10).

Таблица 10

Зависимость от температуры поражаемости дрозофил, облученных постоянной дозой

Температура	Поражаемость дрозофил, %
+50°	0,51
+20°	0,52
0°	0,56
—20°	0,56

Исследования по выявлению частоты мутаций у дрозофил дали аналогичные результаты. Независимость лучевого поражения от температуры также является сомнительным критерием того, что данный эффект обусловлен прямым действием.

В настоящее время вполне четко установлено, что первый этап поражения, т. е. реакция, которая протекает во время облучения, не зависит практически от температуры. Это обусловлено тем, что реакция образования радикалов неорганических и органических перекисей, как и другие фотохимические реакции, имеет очень низкий температурный коэфициент. Хорошо известно, что первичная реакция состоит из двух звеньев: 1) не зависящего от температуры и 2) имеющего большой температурный коэфициент. Большинство исследователей, изучавших генетические изменения, не диференцировали эти две фазы и независимость от температуры в первой фазе относили ко всему эффекту. В экспериментах с получением мутаций суждение о том, что температура не влияет на биологическое действие, делалось на основании опытов, когда температура понижалась только во время облучения, т. е. в первую стадию реакции, которая и у многоклеточных практически не зависит от температуры. Обычно теорию прямого действия на организмы подтверждают опытами, в которых объекты подвергаются облучению при очень низких температурах. При этом наблюдаются такие же изменения, как и при обычной температуре. Примером прямого действия, который часто приводят в литературе, является расщепление сухого гемоцианина под действием облучения [101]. Количество расщепленного гемоцианина оказывается одинаковым при обычной температуре и температуре жидкого воздуха. Следовательно, эффект возникал от прямого столкновения ионизирующих частиц с молекулами гемоцианина.

Этот опыт нельзя рассматривать как доказательство того, что прямое действие играет существенную роль в биологическом эффекте. Радиоактивные излучения в результате прямого действия разрушают самые различные материалы (дерево, каучук и др.), естественно, что они будут разрушать любое биохимическое соединение или вирусы in vitro даже в сухом виде. Однако для получения видимого эффекта необходимо облучить эти соединения и материалы чрезвычайно большими дозами, которые в

100—1 000 раз превосходят дозы излучения, вызывающие биологический эффект. Разложение гемоцианина наблюдалось при облучении дозами, равными нескольким сотням тысяч рентгенов. Исследования других авторов, проведенные на сильно охлажденных биологических объектах, показывают, что облучение при низких температурах вызывает торможение биологического действия; однако величина температурного коэфициента невелика (порядка 1,1).

Проводя опыты на спорах грибка Phycomyces при температуре жидкого воздуха, Раевский [94] показал, что степень поражения снижалась в 2—2½ раза по сравнению с тем эффектом, который происходит при комнатной температуре. Такого же порядка величины были получены в опытах Шехтмана и др. при облучении семян.

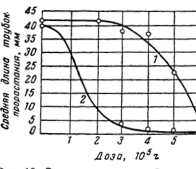


Рис. 19. Зависимость средней длины трубок прорастания пыльцы от дозы облучения при температуре 20° (кривая *1*) и при температуре жидкого воздуха (кривая *2*).

Для проверки гипотезы прямого действия Раевский изучал зависимость поражения пыльцы растений дигиталиса и лупина от температуры при облучении ионизирующими излучениями. С точки зрения теории мишени, инактивация пыльцы вызывается одним ионизационным актом, т. е. обусловлена прямым действием. Пыльца подвергалась облучению при температуре 20° и жидкого воздуха. После облучения пыльца проращивалась при нормальной температуре и определялась задержка роста трубок прорастания, которая характеризовала степень поражения.

Было установлено, что поражение явно зависит от температуры; температурный коэфициент равен 1,1—1,2 (рис. 19). Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что о прямом действии, так, как его понимают сторонники теории мишени, говорить не приходится.

Наличие температурного коэфициента в опытах с сильным охлаждением говорит о том, что в результате облуче-

ния в клетках возникает химическая реакция, которая развивается при низкой температуре. Вполне закономерно, что температурный коэфициент этой реакции невелик, так как в данном случае происходит фотохимическая реакция, причем молекулы черпают энергию для реагирования не из внутренних тепловых ресурсов, а получают ее от внешнего источника, которым в данном случае является излучение. Подобного типа реакции могут развиваться при очень низких температурах. Было показано, например, что эритроциты, находящиеся в растворе глицерина и охлажденные до —79°, легко гемолизировались лучистой энергией видимой части спектра [34]. Принципиально те реакции, которые развиваются под действием облучения в семенах бактерий пыльцы и т. д. при низких температурах, не отличаются от тех реакций, которые происходят при воздействии радиоактивных излучений на многоклеточных животных. Как известно (см. стр. 61), первый этап первичной реакции у всех организмов имеет очень низкий температурный коэфициент.

Дозы, требуемые для создания одинакового эффекта при облучении объекта в сухом и увлажненном виде, отличаются примерно в 100—1 000 раз.

Отсюда следует, что эффективность прямого действия ничтожно мала. При уменьшении количества воды в клетках в 5—10 раз роль непрямого действия будет снижаться. Однако она все же будет играть главную роль, поскольку в клетках, даже в «высушенном» состоянии, имеется достаточно воды.

И только в материалах и соединениях, где содержание воды составляет 3% и менее, можно говорить о роли прямого действия. Это может относиться только к неживым объектам.

Прямое действие может иметь место также при облучении дозами порядка сотен тысяч рентгенов, т. е. когда гибель происходит под лучом.

ГЛАВА II

ВТОРИЧНАЯ РЕАКЦИЯ ИНКУБАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Закономерности поражения

Характерной особенностью поражения радиоактивными излучениями является наличие скрытого периода, в течение которого в организме нельзя обнаружить каких-либо нарушений. Его часто называют периодом мнимого благополучия (инкубационный период).

Во время инкубационного периода, безусловно, происходит ряд явлений. Однако те изменения, которые наступают после облучения, настолько ничтожны, что они не могут быть обнаружены как биохимическими, так и физиологическими методами. Продолжительность этого скрытого периода обратно пропорциональна дозе облучения.

При дробном облучении малыми дозами продолжительность инкубационного периода может быть очень большой. Например, при попадании внутрь организма радиоактивных продуктов, которые создают смертельную дозу, инкубационный период может длиться более года. Обычно при массированном облучении, когда смертельная доза создается за короткий промежуток времени, инкубационный период у высших животных длится от нескольких часов до 30—40 дней, а у низших многоклеточных организмов (моллюски, ракообразные, растения) он может продолжаться несколько месяцев. Вообще говоря, длительность инкубационного периода для организма зависит от дозы облучения (рис. 20). После инкубационного периода явления поражения развиваются очень быстро; нарастание гематологических, биохимических и физико-химических изменений приводит либо к смертельному исходу, либо к последующей нормализации.

Характер течения поражения во времени свидетельствует о том, что в самом начале в организме возникает первичная реакция, которая затем продолжает самостоятельно развиваться (без воздействия облучения) и точно так же, как и при автокаталитических процессах, в реакцию вовлекается все большее и большее количество молекул; в конце концов это приводит к видимым поражениям. Общий ход развития поражения радиоактивными

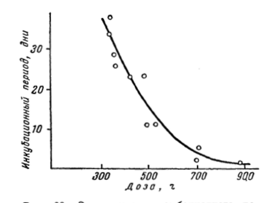


Рис. 20. Зависимость инкубационного периода для крыс от дозы облучения.

излучениями можно рассматривать как самоускоряющийся процесс, напоминающий развитие автокаталитических химических реакций. Нарастание различных показателей, характерных для поражения, будет изображаться кривой типа ae^{-x}. В зависимости от величины дозы, крутизна кривой будет изменяться, однако форма ее будет оставаться прежней. Многие зарубежные исследователи отмечают, что эта закономерность не распространяется на группу простейших организмов (инфузории, бактерии), которые погибают только во время облучения от очень больших доз излучения, равных примерно сотням тысяч рентгенов. Однако другие исследователи наблюдали у простейших инкубационный период после облучения смертельными дозами. Медведев, Мансель, Шехтман [82] обнаружили, что амебы после облучения дозой порядка 10^5 г погибают не сразу, а после некоторого промежутка времени. Было установлено также, что фаг бактерии coli не сразу инактивируется после облучения. Таким образом,

простейшие не являются исключением из общего правила (см. стр. 20); у них также после облучения наблюдается инкубационный период, но при некоторых условиях, создаваемых в среде, он может продолжаться очень короткий промежуток времени (см. стр. 92). Скрытый период выявляется наиболее характерно при облучении относительно малыми пороговыми смертельными дозами. Иногда при воздействии большими дозами удается обнаружить ряд изменений сразу же после облучения. Тотчас же после облучения смертельными дозами в крови животных обна-

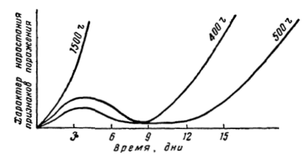


Рис. 21. Характер нарастания признаков лучевого поражения во времени при облучении различными дозами.

руживается опалесценция [95]; очень быстро после облучения даже сравнительно малыми дозами можно заметить появление лейкоцитоза. Некоторые авторы заметили, что непосредственно после облучения появляется токсичность в крови (рис. 21). Исследования процесса деления клеток в культурах показали [134], что сразу после облучения значительно снижается процент делящихся клеток (рис. 22); некоторые исследователи улавливали изменения электрической активности нервных клеток и т. д. Однако если дозы не слишком велики, эти изменения сравнительно быстро исчезают (см. рис. 22). После облучения, наряду с прочими изменениями, в первую очередь наблюдается повышение проницаемости капилляров, причем, если дозы не очень велики, проницаемость возвращается к норме. После облучения, наряду с повышением проницаемости капилляров, увеличивается также их хрупкость [98, 40]. Однако и эти изменения при облучении не очень большими дозами исчезают на некоторое время, после чего снова

возникают, когда заболевание переходит в явную форму. Эти ранние изменения проявляются у различных животных неодинаково.

В наибольшей степени шоковые явления проявляются у кроликов и в гораздо меньшей степени у собак, обезьян и других животных.

Подобные изменения нельзя считать первичными реакциями лучевого поражения. Появление указанных выше реакций сразу после облучения и возврат к норме свиде-

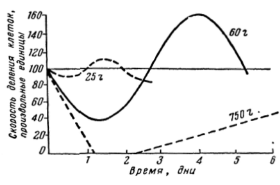


Рис. 22. Изменение во времени скорости деления клеток у эмбрионов кур после облучения различными дозами.

тельствуют о том, что эти реакции не играют роли в развитии типичного лучевого поражения. В настоящее время считают, что они являются результатом первичного шока. Действие радиоактивных излучений не направлено избирательно на какую-либо систему; излучения поражают самые различные молекулы, поэтому в результате могут возникать самые разнообразные реакции. Некоторые из них, возникая, развиваются и затухают подобно указанным выше псевдопервичным реакциям, другие вызывают реакцию возбуждения. В то же время развитие поражения во времени показывает, что должны существовать реакции или группы реакций, которые непрерывно развиваются во время скрытого периода или в тот промежуток времени, когда все как будто приходит в норму. Косвенные данные, наряду с общей динамикой развития поражения, подкрепляют предположение о том, что в организме развивается возникающая при облучении первич-

ная реакция. Побочные шоковые изменения, в том случае, если основной инкубационный период велик, успевают вернуться к норме. Если доза велика и инкубационный период мал, то все реакции, сливаясь с основной реакцией поражения, развиваются непрерывно до момента гибели организма. При облучении малыми дозами, которые не способны вызвать интенсивную шоковую реакцию, признаки поражения появляются только в отдаленные сроки. Тот факт, что два неспецифических эффекта происходят не одновременно, свидетельствует о том, что нельзя явление первичного шока смешивать с первичными механизмами лучевого поражения.

В результате воздействия излучений последовательно протекают следующие процессы: 1) поглощение энергии излучения веществом; 2) размен физической энергии на химическую; 3) физико-химические реакции последействия.

Изучение кинетики течения лучевого поражения показывает, что в процессе развития лучевой болезни в последний период (физико-химические процессы) протекает две различные реакции или группы реакций. Первая из них — это фотохимическая реакция, которая протекает в течение очень короткого промежутка времени непосредственного взаимодействия вторичных электронов с веществом. Вторая — реакция последействия. Выход первой реакции определяет количество первоначально возникших активных молекул, которые дают начало вторичной реакции. Правильность этого предположения подтверждается многочисленными исследованиями, где изучалось профилактическое действие [92]. Как известно, большая группа веществ при введении непосредственно перед облучением обладает способностью значительно ослаблять токсическое действие излучения. К ним относятся следующие вещества: 1) соединения, содержащие сульфгидрильную группу — глютатион, тиомочевина, тиомеркаптан; 2) вещества, понижающие окислительные процессы — цианиды, даже окись углерода, азиды и др. [20]. Эти вещества оказывают действие только в момент облучения и являются совершенно неэффективными после облучения. Ясно, что недостаток кислорода и профилактические вещества тормозят развитие быстрой реакции, которая продолжается чрезвычайно короткий промежуток времени и во время облучения. Как уже указывалось (см. стр. 41), действие

этих профилактических веществ может распространяться только на реакцию, связанную с взаимодействием водных радикалов с химическими компонентами протоплазмы, поскольку радикалы долго не могут существовать в присутствии реакционноспособных молекул и срок их жизни измеряется миллионными долями секунды.

Отсутствие эффективности этих веществ после облучения показывает, что сразу же вслед за первой кратковременной реакцией в клетках и тканях возникает качественно совершенно новая физико-химическая реакция.

Характерной особенностью этих двух реакций является их зависимость от температуры. Исследования, произведенные на холоднокровных животных, показывают, что температура практически не влияет на развитие поражения в момент облучения, но она оказывает сильное влияние на реакцию последействия. .

Неоднократно отмечалось, что при понижении температуры чувствительность различных тканей и организмов к радиоактивным излучениям понижается. Было установлено, что смертельный эффект у дрозофил понижается, если они все время содержатся при низких температурах. Наблюдения показали, что кожа новорожденных крыс при длительном охлаждении обладает значительно большей радиорезистентностью. Содержание облученных лягушек при пониженной температуре значительно повышает их выживаемость [129] (табл. 11).

Таблица 11

Выживаемость (в процентах) лягушек, содержавшихся после облучения при различных температурах

Доза, г	Температура, °C	Время после облучения, недели									
		1	2	3	4	5	6	7	8	13	15
1 000	23	97	95	82	58	27	19	19	13		
1 000	6	100	100	95	95	90	90	90	90		
3 000	22	95	79	32	5	0					
3 000	12	90	80	70	70	70					
6 000	23	100	0								
6 000	5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
9 000	22	100	0								
9 000	5	100	100	100	100	75	42	0			

Данные, указанные в табл. 11, свидетельствуют о том, что скорость реакции поражения значительно задерживается при понижении температуры; при этом температурный коэфициент ускорения реакции равен 6—7. В тех



Рис. 23. Кривые выживаемости для лягушек, содержавшихся при различных температурных режимах. *1*—при температуре 20—23° во время облучения; *2* — при температуре 1—3° во время облучения; *3* — при температуре 6° в первые 2 часа после облучения; *4* — при температуре 1—3° во время облучения и 6° в течение первых 24 часов после облучения; *5* — при температуре 6° в течение 8 недель после облучения и в дальнейшем при температуре 21—23°.

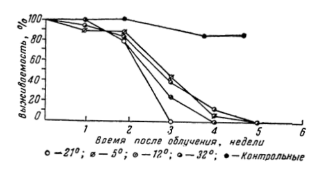


Рис. 24. Кривые выживаемости для лягушек, облученных при различных температурных режимах.

случаях, когда лягушки, облученные дозой 3 000 г, после пребывания на холоду в течение нескольких дней переносятся в более высокую температуру, поражение начинает быстро развиваться и, что особенно примечательно, с такой же скоростью, как у тех лягушек, которые содержались при высокой температуре (рис. 23, 24).

Это означает, что реакция была приостановлена при изменении температуры, но активные центры ее остались неизменными. Изменение температуры во время облучения не оказывало эффекта на скорость развития дальнейшего поражения. Однако в литературе имеются данные о том, что температура не только задерживает развитие поражения, но и полностью ликвидирует его [132, 89]. Это явление было обнаружено при облучении яиц аскарид, находящихся при температуре 25°, дозой 50 000 г; в этом случае выживаемость составила только 1—2%. Те яйца, которые облучались и затем содержались в течение 7 недель при температуре 5°, а после этого переносились в среду с температурой 25°, дали гораздо более высокую выживаемость (до 40%). Следовательно, в период охлаждения происходила почти полная задержка реакции и в то же время количество активных молекул, способных продолжать реакцию, уменьшилось. Вероятнее всего, что активные молекулы в силу диффузии передвинулись из очагов реакции (живых клеток) в точки, где нет живого субстрата, способного вступать в реакцию.

Весьма показательны исследования, проведенные на крупных головастиках Rana cubetsiana, у которых изучалось поражающее действие излучения по морфологическим показателям (пикноз, гомогенизация и фрагментация ядер) [89]. Было установлено, что изменение температуры в пределах 0—20° во время облучения дозами порядка 500 г не оказывает никакого влияния на скорость развития дальнейшего поражения. В то же время содержание головастиков после облучения при различных температурах оказывало сильное влияние на скорость и степень поражения в последующие дни. При возрастании температуры от 0° до 20° количество пораженных клеток возрастало; температурный коэфициент нарастания был равен 4. При повышении температуры облученных головастиков, содержавшихся ранее при низкой температуре так же, как и в приведенных выше исследованиях, наступало быстрое развитие поражения; это показывает, что реакция только задерживается, но не ликвидируется и продукты, возникшие при облучении, длительно сохраняются при низкой температуре.

Установлено, что после облучения у головастиков можно обнаружить в глазу и в мозгу дегенеративные клетки; у тех головастиков, которые после облучения

содержались при пониженной температуре, дегенеративных клеток не было в течение продолжительного периода, однако они быстро появлялись при повышении температуры.

На рис. 25 приведены кривые гибели для яиц саламандры, облученных дозой 3 000 г, которые выдерживались и облучались при температуре 22°. Кривая имеет S-образную форму, причем на 6-й день после облучения погибало максимальное число организмов. У второй

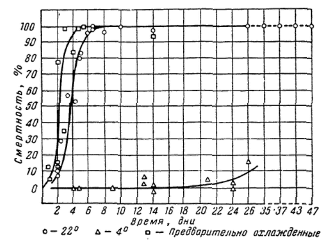


Рис. 25. Кривые гибели для яиц саламандры, облученных дозой 3 000 г при различных температурных режимах.

группы головастиков, которые содержались при температуре 4°, слабые признаки поражения можно было заметить только на 24—26-й день. В том случае, когда облучение проводилось на холоду, а в дальнейшем головастики содержались при температуре 22°, кривая гибели почти полностью совпадала с кривой для первой группы.

На рис. 26 приведены результаты опытов Дюри с яйцами лягушек [46], которые подвергались облучению различными дозами при различных температурных режимах. Эти опыты показывают, что в тех случаях, когда дозы были явно смертельными, снижение температуры после облучения полностью задерживало эффект поражения; при повышении температуры до 22° происходила быстрая гибель головастиков.

При облучении эмбрионов курицы дозой 270 г было установлено, что через 2 часа совершенно приостанавливается клеточное деление. Если эмбрионы после облучения выдержать в течение 24 часов при температуре 5°, то затем при повышении температуры они развиваются вполне нормально. Понижение температуры уменьшает скорость развития поражения и у высших животных.

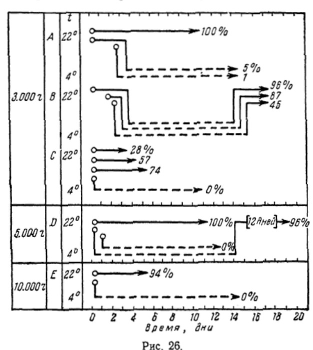


Рис. 26.

Однако в связи с тем, что длительное понижение температуры у теплокровных осуществить трудно [54], этот эффект удалось обнаружить только у новорожденных крыс и мышей до образования у них терморегуляторного аппарата [106, 54]. Так, например, при понижении температуры облученных новорожденных мышей наблюдалось повышение резистентности. Доза 1 500 г, вызывавшая 100% смертность, оказывалась несмертельной для охлажденных животных. Не дали положительных результатов исследования, в которых были сделаны попытки снизить

у взрослых животных температуру во время и после облучения [19]; заметное снижение температуры удавалось вызвать у крыс и мышей на очень короткие промежутки времени — от 30 минут до 1 часа. Этот срок был слишком мал по сравнению с продолжительностью жизни животных (порядка 10—20 дней), чтобы можно было получить какой-либо результат.

На теплокровных животных влияние изменения температуры давало иногда обратный эффект в связи с тем, что понижение внешней температуры не вызывало изменения температуры тела, а стимулировало повышение обмена веществ. У тех млекопитающих, у которых во время зимней спячки температура понижалась (летучие мыши, сурки), радиационный эффект ослаблялся [21].

Эти данные с достаточной ясностью показывают, что реакция в момент облучения отличается по природе от той реакции, которая развивается после облучения. По типу своего развития последняя принадлежит к реакциям, которые развиваются с ускорением. Такой характер присущ реакциям, которые развиваются автокаталитически.

Как уже указывалось, сторонники теории мишени (Ли и др.) постулировали положение, что в случаях, когда гибель простейших организмов вызывается одним ионизационным актом, реакция не будет зависеть от температуры в противоположность реакциям, вызываемым несколькими ионизационными актами. Непосредственный экспериментальный материал, подтверждающий это положение, касается влияния температуры в момент облучения; в этих опытах не рассматривается реакция последействия.

Приведенные выше исследования показывают, что температура в момент облучения вообще не оказывает влияния на первичную реакцию и не сказывается на скорости протекания дальнейшего поражения, независимо от того, сколько ионизационных актов может привести к смертельному исходу. Конечно, говорить о полном отсутствии влияния температуры на первое звено (фотохимическую реакцию) можно только в первом приближении. Температура, конечно, оказывает влияние, однако температурный коэфициент очень низок (порядка 1,1) и его можно обнаружить при сильном охлаждении.

Естественно предположить, что изменение скорости обмена веществ влияет на скорость развития вторичной реакции поражения. Однако ряд наблюдений не под-

тверждают это предположение. Например, непосредственно перед облучением заставляли мышей выполнять напряженную физическую работу: плавать в воде в течение 15—60 минут. Однако нельзя было обнаружить никакого различия между подопытными животными и контрольными, которые находились в спокойном состоянии. Это подтверждают также опыты, преследовавшие цель повлиять на ход развития поражения после облучения различными фармакологическими средствами. Применение фармакологических препаратов, как понижающих окисление, так и повышающих его, иногда изменяет только длительность жизни, но не сказывается на конечном результате.

Ответная реакция биологических объектов на радиационное действие слагается, как уже указывалось, из двух этапов: реакции, происходящей в момент облучения, и последующей реакции, которая развивается самостоятельно после облучения в течение длительных промежутков времени [91]. Природа вторичной реакции, протекающей в течение инкубационного периода, все еще не ясна; предпринимается много попыток подойти к решению этого вопроса путем воспроизведения реакции на биохимических соединениях вне организма. Явление последующего развития реакции после облучения наблюдалось при некоторых химических и биохимических реакциях [6]. Так, например, было замечено, что изменение ферментативной активности трипсина в водном растворе продолжается некоторое время и после его облучения ионизирующими излучениями. Скорость развития этой последующей инактивации зависит от температуры (табл. 12) [85].

Таблица 12

Относительное изменение активности (в процентах) трипсина при облучении in vitro при различных температурах

Время после облучения, дни	0°		20°		37°	
	необлученный	облученный	необлученный	облученный	необлученный	облученный
0	100	49	100	49	100	49
1	100	49	100	49	—	—
3	100	50	100	47	—	—
8	—	—	100	45	96	40
18	—	—	98	40	—	—
24	98	50	98	37	90	28
48	99	47	99	29	—	—

Аналогичный характер последействия наблюдался и для растворов пепсина. При этом было установлено, что инактивация происходит в результате реакции, протекающей с большей скоростью в момент облучения и значительно более медленной реакцией, которая идет самостоятельно после облучения. Скорость первой реакции не зависит от температуры, скорость второй — зависит. Предполагается, что явление инактивации этих фер-

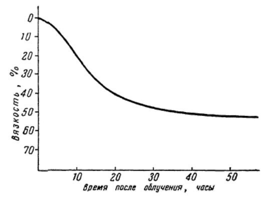


Рис. 27. Изменение вязкости раствора тимонуклеиновой кислоты после облучения дозой 50 000 г.

ментов связано с тем, что денатурация протеинов наступает только тогда, когда после облучения повышается температура [115]. Установлено также, что скорость инактивации пепсина зависит от концентрации кислорода в растворе (так же, как и токсичность радиации). Скорость инактивации пепсина в растворе, содержавшем воздух, при давлении 760 мм на 30—80% превосходила скорость инактивации в растворе, где воздух был замещен азотом. Такой же эффект последействия наблюдался при облучении растворов тимонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислот [110, 122] (рис. 27). При облучении растворов этих кислот дозой 50 000 г происходило изменение их вязкости [67], которое наблюдалось после облучения в течение нескольких дней, при этом в растворе происходило нарастание перекисных соединений. Реакция зависит от температуры (оптимум лежит в пределах 20°). Конвей [135] испытал влияние некоторых защитных ве-

ществ на скорость этой реакции и показал наличие параллелизма между защитой организмов при облучении и уменьшением скорости реакции полимеризации [10]. Цистинамин, цистеинамин и цианистый натрий подавляли развитие реакции в тех случаях, когда они вводились в раствор перед облучением, и оказывали слабый эффект, если они прибавлялись после облучения. Авторы этого исследования считают, что реакция развивается следующим образом:

$$H + O_2 \rightarrow HO_2 \rightarrow HO_2 + H \rightarrow H_2O_2;$$
$$OH + H_2O_2 \rightarrow HO_2 + H_2O;$$
$$HO_2 + N \rightarrow NO_2H.$$

В процессе реакции происходит отнятие Н от следующей кислотной группы, в результате образуется гидроперекисд, что приводит к образованию нового радикала, затем цепь повторяется до тех пор, пока не произойдет полное окисление:

$$R^x + O_2 + R_1 \rightarrow ROO^x + R \rightarrow ROOH + R^x.$$

Если предполагать, как это делают авторы, что подобный же процесс развивается в тканях при лучевом поражении, то там должно происходить непрерывное образование органических перекисных радикалов, которые являются движущим звеном реакции (промотором). Было установлено, что подобного же рода реакция последействия развивается in vitro в растворах дезоксирибонуклеиновой кислоты и протекает в течение нескольких часов после облучения [110, 135]. Было показано также, что эта реакция развивается очень медленно, если перед облучением удалить кислород из раствора.

На основании этих данных было высказано предположение, что механизм лучевого поражения заключается в избирательном нарушении нуклеопротеинового обмена. Сторонники этого предположения опираются на тот факт, что в ходе поражения сильно изменяется нуклеопротеиновый обмен, причем иногда нарушения его проявляются очень рано [99]. Однако было установлено, что эти нарушения, если они и возникают в ранние сроки, быстро приходят в норму [92], т. е. они связаны с шоковыми явлениями [40]. Например, вскоре после облучения крыс дозой 500 г было обнаружено прогрессирующее уменьше-

ние рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислоты в селезенке. Через 12 часов было обнаружено уменьшение рибонуклеиновой кислоты на 35% и дезоксирибонуклеиновой кислоты на 47%, через 48 часов — на 50 и 75%, после чего отмечался перелом и к 6-му дню наступила нормализация, т. е. период мнимого благополучия. Точно так же при средних смертельных дозах наступающее уменьшение аскорбиновой кислоты в печени быстро приходит к норме. Такие же реакции последействия наблюдались на белках. Было показано, что при облучении растворов глобулина сравнительно малыми дозами (300 г) в течение некоторого времени можно наблюдать под ультрамикроскопом процесс укрупнения размеров частиц.

Рядом исследователей было обнаружено, что для разрушения эритроцитов in vitro необходимы большие дозы излучений; однако, если облучать сильно разбавленный раствор эритроцитов значительно меньшими дозами (порядка 1 000 г), то после облучения начинает развиваться процесс гемолиза, который тянется в течение многих часов и дней [136]. Скорость этого процесса прямо пропорциональна дозе облучения. Высказываются мнения, что реакции подобного типа возникают после облучения в организме; особенно заманчиво предположить, что под влиянием облучения зарождается реакция полимеризации нуклеопротеидов в клетках, которая приводит к их разрушению.

В зарубежной литературе механизм лучевого поражения и, в частности, наличие инкубационного периода объясняют описанными выше реакциями, наблюдаемыми в опытах in vitro. Однако кинетика указанных выше реакций полимеризации и деполимеризации нуклеиновых кислот [43, 121], инактивации ферментов и т. п. не позволяет поставить знак равенства между тем, что происходит в организме и в опытах in vitro.

Для получения эффекта в опытах in vitro приходится облучать чрезвычайно большими дозами (порядка 10^5 г), которые во много раз больше тех доз, которые вызывают гибель организмов или приводят к заметным изменениям. Приведенные выше реакции in vitro, как правило, протекают по экспоненциальному закону. Скорость реакции имеет наибольшее значение вначале и постепенно падает. Реакция деполимеризации рибонуклеиновой кислотой in vitro развивается по типу мономолекулярных реакций

(постепенно замедляется). В то же время суммарная реакция поражения показывает, что в клетках и тканях развивается физико-химический процесс, который идет по типу автокаталитической самоускоряющейся реакции. Установлено, что при введении в раствор соединений, которые применяются как профилактические средства при поражениях, ход реакции замедляется, а иногда даже прекращается. Один этот факт не является показательным, он свидетельствует только о том, что в реакции принимают участие перекиси. Все профилактические средства вызывают уменьшение количества радикалов и перекиси водорода в воде, подвергнутой облучению. Так как указанная выше реакция in vitro развивается явно за счет образования в воде перекисных соединений (H_2O_2 и др.), то все факторы, которые вызывают торможение процесса образования перекисных соединений и радикалов в воде, будут тормозить и общую реакцию. Тормозящее действие будут оказывать также те соединения, которые легче окисляются перекисями, чем те, которые облучаются. Эти факты лишний раз подтверждают, что действительно первая стадия биологического действия радиоактивных излучений обусловлена радикалами воды. Однако из этих исследований трудно понять, какая реакция завязывается на втором этапе.

Так как в указанных реакциях движущим механизмом является, конечно, перекись водорода и другие перекиси, то неоднократно делались попытки обнаружить в тканях, подвергшихся облучению, перекисные соединения. Однако они в большинстве случаев были безуспешными. Только в двух исследованиях удалось обнаружить повышенную окислительную способность тканей [73]. Во-первых, это было отмечено для экстрактов из кожи мышей на 6-й день после облучения смертельными дозами, когда заболевание было в полном разгаре; во-вторых, в последнее время Харган и Пилпот при облучении мышей дозой 950 г [126], применяя различные химические тесты, обнаружили в бутаноловых тканевых экстрактах вещество, количество которого заметно нарастает со 2-го дня; оно способно при температуре 100° в течение 10 минут окислять хлорид олова в анаэробных условиях и, катализируя медь, окислять в аэробных условиях лейко-2 : 6-дихлорфенол-индофенол. Особенности поведения этого окислителя не могли быть идентифицированы со свойствами других

известных пероксидов. Какова роль этих «перекисей», установить пока трудно.

Рассмотренные закономерности развития лучевого поражения обусловлены кинетикой физико-химических реакций, возникающих при облучении. Ранее было отмечено, что при действии ионизирующих излучений можно четко диференцировать две реакции: первичную, которая развивается в момент облучения и протекает очень быстро по типу фотохимической реакции, не требующей активации (не зависит от температуры), и вторичную, которая развивается уже после облучения; она явно зависит от температуры и протекает по закону $Ae^{\kappa T}$. На первых этапах изменения очень незначительны и лежат ниже порога, который может быть обнаружен химическими или физиологическими методами, поэтому создается впечатление, что в этом случае имеется инкубационный период. Если природа первой реакции ясна, то вторая остается в значительной мере неизвестной, так как пока еще неясно, какие биохимические компоненты протоплазмы обусловливают ее развитие.

На основании количественных данных и временных закономерностей мы можем охарактеризовать эту вторичную реакцию следующими признаками: 1) реакция развивается из очень небольшого количества молекул и дает конечный очень высокий выход; 2) в развитии реакции наблюдается инкубационный период и она протекает самоускоренно; 3) скорость реакции зависит от температуры и имеет довольно большой температурный коэфициент. Отсюда с достаточной очевидностью следует, что в данном случае имеет место цепная реакция.

Некоторые реакции по характеру своего развития во времени отклоняются от классических законов химической кинетики: развиваются с большей скоростью и дают больший выход, чем это следовало ожидать из классических законов.

Для объяснения этого явления было высказано предположение, что развитие реакции требует образования очень энергетически активных молекул, которые в ходе реакции регенерируют.

Теория развития цепных реакций была разработана Н. Н. Семеновым и его учениками [104].

Как известно, вступать в реакцию могут не все молекулы. Уже давно Вант-Гоффом и Аррениусом было уста-

новлено, что молекулы могут прореагировать при соударении, если они обладают некоторой избыточной энергией. Количество молекул, которые обладают нужным запасом энергии, обычно невелико, поэтому реакции протекают не мгновенно. В газообразном состоянии или в растворе однородные молекулы обладают неодинаковой кинетической энергией. Их распределение по энергиям подчиняется закону Больцмана и выражается обычной вариационной кривой. Реакционно способными являются молекулы, обладающие избыточной энергией. В обычных реакциях их доля невелика (если реакция не катализируется) и составляет примерно 10^{-10}—10^{-20} часть всех молекул. По мере вступления в реакцию их количество пополняется за счет молекул, которые в результате удачных соударений приобретают избыточную энергию. При повышении температуры возможность их активации возрастает, так как возрастает при этом тепловое движение.

Поскольку активные молекулы могут пополняться только за счет удачных столкновений, а число их уменьшается с развитием реакции, постольку общее число молекул будет уменьшаться; обычные реакции вначале обладают наибольшей скоростью, а затем она уменьшается по мере развития реакции.

В цепных реакциях активные реакционно способные молекулы возникают в ходе самой реакции за счет внутренних энергетических ресурсов. Реакция сама способна создавать активные молекулы, которые поддерживают ее развитие. Она развивается так, что каждая активная молекула, вступая в реакцию, порождает в результате новую активную молекулу или радикал. Эти активные продукты, образующиеся в промежутке между звеньями процесса, двигающие реакцию, называются промежуточными активаторами реакции.

Именно наличием промежуточных активных катализирующих продуктов цепная реакция отличается от автокаталитических реакций, которые активируются конечными продуктами реакции.

Приведем схему реакции цепного типа. В ходе ее непрерывно происходит регенерация активного комплекса AP^x:

$$A + P = AP^x;$$
$$AP^x + P = P_2 - A;$$
$$A + P = AP^x.$$

Если в ходе реакции одна активная молекула, вступая в реакцию, вызывает образование двух таких же активных молекул, то скорость реакции начинает непрерывно возрастать.

Наиболее трудным с энергетической точки зрения является осуществление начального звена реакции. Для возникновения некоторых реакций требуется наличие молекул с таким уровнем энергии, которые очень редко образуются в результате кинетических соударений. Активация подобных молекул или атомов до того уровня, при котором реакция становится возможной, происходит в том случае, если молекулы получают энергию извне в виде тепла (что в биологических системах неосуществимо) или от источников лучистой энергии. Именно в силу этого фотохимические реакции обычно являются цепными. Однако не все активированные и реакционно способные молекулы могут стать родоначальниками цепной реакции. Реакция возникает только тогда, когда произойдет столкновение с реакционно способной молекулой. Многие молекулы, достигшие нужного уровня активации, напрасно растрачивают свою энергию в результате столкновений с нереакционно способными молекулами. Поэтому если цепь и возникнет, то она может оборваться, так как всегда имеется вероятность, что активные промежуточные продукты, без которых реакция не может развиваться, погибнут в результате указанных выше причин. Поэтому возможность образования цепной реакции и ее развитие (активация молекул) определяются законами вероятности.

При помощи цепного механизма могут осуществляться самые разнообразные реакции, которые требуют большой энергии для своего осуществления. В настоящее время имеется много данных, которые показывают, что очень многие реакции в газовой и жидкой фазе (реакции полимеризации высокомолекулярных соединений) развиваются по цепному механизму, так же как и процессы деполимеризации.

В газовых фазах и растворах низкомолекулярных соединений развитие цепных реакций происходит очень быстро, и промежуточные активные продукты, которые обычно являются радикалами, существуют очень незначительные промежутки времени. Однако в ряде случаев, даже в простых соединениях, было обнаружено (например, при распаде тетраэтилсвинца), что промежуточные

активные продукты могут существовать в течение длительного времени.

Развитие цепных реакций в растворах между крупными высокополимерными молекулами происходит с гораздо меньшими скоростями, чем развитие таких же реакций в растворах, содержащих простые молекулы. Это объясняется тем, что с увеличением размеров молекул и усложнением их геометрической формы затрудняется взаимодействие, так как уменьшается вероятность столкновения активных групп. Поэтому реакции цепного характера в протоплазме живых клеток между крупными молекулами структурных элементов должны развиваться медленно в течение многих часов.

При облучении участка протоплазмы с равномерным распределением молекул цепная реакция может возникнуть в любом месте, где в результате ионизации произойдет такая активация молекулы, что энергетически станет возможным возникновение цепной реакции. Вероятность такой активации зависит от того, в каком энергетическом состоянии находится молекула в данный момент. Естественно, что цепная реакция возникнет, если произойдет активация той молекулы, которая находится на более высоком энергетическом уровне. Однако в таком состоянии находится очень небольшое число молекул. Поэтому не всякий ионизационный акт вызовет цепную реакцию.

Выше указывалось, что активация молекул биосубстрата происходит не прямым путем, а через посредство радикалов, которые образуются при ионизации воды. При этом, видимо, небольшая часть радикалов рекомбинирует. Другая часть радикалов реагирует с молекулами биохимических соединений, способных окисляться, но не способных положить начало цепной реакции. Только небольшая часть радикалов реагирует с молекулами биосубстрата, которые могут вызвать цепную реакцию, причем вероятность возникновения цепной реакции, которая может охватить огромное число молекул, относительно невелика и зависит от ряда случайных условий. Необходимо, чтобы реагирующая молекула в этот момент находилась на высоком энергетическом уровне (обладала достаточной кинетической энергией); соударение ее с радикалом должно быть очень удачным, т. е. энергия радикала должна быть передана молекуле. Начало реакции может произойти в любой точке, где эти условия возникнут,

однако это не означает еще, что реакция будет беспрепятственно развиваться. В начальной стадии реакции существует большая вероятность инактивации регенерирующих активных молекул в результате неудачных столкновений; при этом цепная реакция обрывается, ограничиваясь небольшим количеством звеньев. Только там, где создаются оптимальные условия, цепная реакция получает полное развитие.

Чем больше доза облучения, тем больше вероятность возникновения и полного развития цепной реакции. При облучении, например, колоний бактерий или вирусов, где для гибели одной клетки необходимо возникновение только одной цепи реакций, нельзя точно определить, в какой клетке это произойдет. Однако при большом числе ионизационных актов, возникающих при облучении, каждый из них может либо привести, либо не привести к возникновению цепной реакции, но общий эффект, слагающийся из большого количества событий, подчиненных закону вероятности, определяет закономерность, характеризующую относительную поражаемость организмов при данной дозе облучения.

В зарубежной литературе широко распространено мнение, вытекающее из теории мишени, что только незначительная часть поглощенной энергии излучения вызывает биохимический эффект. Это утверждение неправильно: почти вся энергия ионизирующих излучений, поглощенная тканями, вызывает химические превращения, за исключением той ее части, которая расходуется впоследствии на рекомбинацию радикалов. Однако не везде эти химические превращения приводят к образованию активных промежуточных продуктов, способных вызвать цепную реакцию. Количество химических актов при взаимодействии радикала с одной молекулой или в результате тех превращений, которые происходят в коротких обрывающихся цепях, гораздо меньше того количества актов, которое происходит при полном развитии цепной реакции; поэтому те клетки, где не произошло развития цепной реакции, на первый взгляд кажутся вполне нормальными, хотя реакция там также произошла, но только в меньшем масштабе. Это подтверждают тонкие опыты Граевского [37], показавшего, что те микроорганизмы, которые не погибли после облучения и внешне сохранили полностью жизнеспособность, ведут себя несколько иначе,

чем контрольные: они менее устойчивы к повышению и понижению температуры и более чувствительны к вторичному облучению. Отсюда следует, что после облучения в тканях выживших организмов развивались слабые затухающие реакции. Возникновение цепной реакции, развивающейся с самоускорением, произойдет только в том случае, когда, помимо регенерации активных продуктов, будет происходить и их размножение, т. е. необходимо, чтобы происходила реакция с разветвляющимися цепями. Если количество активных продуктов недостаточно и образование их затруднено, то в реакции будут преобладать обрывы цепей и она будет медленно затухать.

Такие затухающие реакции могут существовать довольно долго — в течение нескольких дней. О сроках жизни продуктов, образованных в результате первичной лучевой реакции, можно судить по характеру зависимости биологического эффекта от времени облучения. Если облучить организм не смертельной дозой излучения, то, несмотря на то, что не будут наблюдаться видимые признаки поражения, все же в его тканях некоторое время будет развиваться реакция. Это следует из того, что при повторном облучении организма смертельный исход наступает при сообщении ему дозы меньше смертельной. Для высших животных этот эффект наблюдается при вторичном облучении через несколько дней. Однако с увеличением интервала времени между облучением величина дозы при вторичном облучении, приводящая к смертельному исходу, растет и в конце концов достигает первоначальной смертельной дозы. Следовательно, после первичного облучения образуются продукты реакции, которые постепенно разрушаются. Период времени между облучениями, при котором организм не погибает при облучении дозами меньше смертельной, определяет срок жизни продуктов реакции; правда, он зависит также от дозы. Из экспериментов следует, что после облучения 50% смертельной дозой продукты реакции существуют в тканях в течение 5—7 дней (у мышей, крыс) [132]. У микроорганизмов время жизни этих продуктов меньше (у некоторых измеряется секундами и минутами). Для простейших организмов, которые могут быть поражены в результате одного удара, из закономерности развития цепных реакций можно объяснить, почему одна и та же доза, заданная в различные промежутки времени, оказывает

неодинаковое действие. Доза, заданная в более короткий промежуток времени (т. е. при облучении большими мощностями доз), является более поражающей. На рис. 28 приведены кривые выживаемости проростков бобов, облученных дозами различной мощности [97]. Удлинение срока облучения снижает токсическое действие. Это значит, что при сублетальных дозах в клетках возникает реакция, которая развивается по типу затухающих реакций. Когда

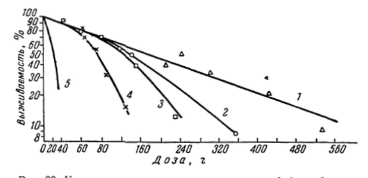


Рис. 28. Кривые выживаемости для проростков бобов, облученных дозами различных мощностей.

1 — облучение γ-лучами в течение 24 часов; *2* — облучение γ-частицами в течение 8 минут; *3* — облучение рентгеновыми лучами в течение 24 часов; *4* — облучение рентгеновыми лучами в течение 8 минут; *5* — облучение α-частицами.

на эту реакцию наслаивается новая однотипная реакция, то возможно, что выход этой реакции достигнет предела, при котором наступит смертельный исход, причем он будет зависеть от ее скорости в момент наслоения.

В литературе приводится очень много доводов в пользу того предположения, что механизм действия ультрафиолетового излучения и ионизирующих излучений одинаков. Это предположение основывалось на том факте, что характер кривых поражения ультрафиолетовыми лучами сходен с кривыми поражения радиоактивными излучениями. Фотоны ультрафиолетовой области излучения не обладают достаточной энергией для того, чтобы вызвать ионизацию; они способны вызвать только возбуждение молекул; возбужденные молекулы также обладают большой химической активностью и вызывают образование перекиси водорода в воде в присутствии кислорода. Считалось, что отличия в механизме действия на многоклеточ-

ные организмы связаны с особенностями поглощения этих излучений. Поглощение ультрафиолетовых лучей зависит от молекулярной структуры вещества; поглощение радиоактивных излучений — от порядкового номера атомов, входящих в состав среды, и от ее плотности. Проникающая способность ультрафиолетовых лучей очень невелика. При действии на одноклеточных это различие стирается и действие радиоактивных и ультрафиолетового излучений оказывается совершенно одинаковым. Ультрафиолетовое излучение с длиной волны 2 800 Å сильно поглощается нуклеопротеинами протоплазмы и ядра и обладает, следовательно, большой биологической эффективностью; на основании этого делались заключения, что и при действии ионизирующих излучений избирательно поражаются нуклеопротеины. В последнее время было установлено, что бактерии, облученные смертельными дозами ультрафиолетовых лучей, не погибают, если их подвергнуть действию видимого света; при этом биологический эффект будет таким, как при облучении дозой в 3 раза меньшей. В то же время даже слабые сравнительно дозы ультрафиолетового излучения с длиной волны 260 Å полностью подавляют синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты. У бактерий coli более значительные дозы подавляют и синтез рибонуклеиновой кислоты. После фотореактивации, т. е. облучения видимым светом, синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты восстанавливается. Эти наблюдения довольно четко выявляют механизм действия ультрафиолетовых излучений. Попытки получить такую же фотореактивацию под воздействием ионизирующих излучений не увенчались успехом. Это явно ставит под сомнение вопрос об идентичности механизмов действия ультрафиолетового и ионизирующих излучений и показывает, что синтез неуклеиновых кислот не может являться первичной реакцией в лучевом поражении, которая развивается в течение инкубационного периода, а является вторичной реакцией.

Физико-химические изменения в протоплазме

При действии радиоактивных излучений происходит как окисление, так и восстановление химических веществ биосубстрата. Предполагается, что доминирующую роль играет окисление. Так, например, ферро-ион превращается

в ферри-ион, а оксигемоглобин — в метагемоглобин. Эти процессы окисления и восстановления могут происходить при непосредственном воздействии излучения на молекулы и косвенно через радикалы, возникающие при разложении воды. Считается, что в тех случаях, когда изменения в биосубстрате происходят в результате прямого действия излучения на молекулярные связи, скорость реакции возрастает прямо пропорционально концентрации молекул. Если же происходящая реакция связана с активацией растворителя, то скорость реакции в значительных пределах не зависит от концентрации молекул.

Изучение влияния радиоактивных излучений на самые различные соединения и биохимические системы in vivo и in vitro показывает, что разрушение одной и той же системы может быть обусловлено либо одним, либо другим механизмом, в зависимости от условий облучения и физико-химического состояния протоплазмы. Изменения, происходящие в результате прямого воздействия, как правило, происходят при облучении значительно бо́льшими дозами, чем при непрямом действии. Например, для разрушения вируса мозаичной болезни табака в сухом виде и в концентрированных растворах необходимы дозы порядка 10^5—10^6 г; в то же время в разбавленных растворах инактивация происходит при воздействии дозами порядка 10^2 г.

Для получения видимых физико-химических изменений в живых клетках и тканях непосредственно после облучения необходимо производить облучение очень большими дозами, которые во много раз превышают минимальную смертельную дозу. Поэтому трудно составить представление о первичных физико-химических изменениях, которые возникают в протоплазме сразу же при облучении даже смертельными дозами. Эти изменения, конечно, очень невелики.

Большинство исследователей, стремясь выяснить первичный механизм биологического действия излучения, проводят облучение очень большими дозами. Однако при этом необходимо учитывать, что эффект, получаемый при больших дозах, может качественно не совпадать с теми явлениями, которые наблюдаются при воздействии малыми дозами, и может быть обусловлен совершенно другими механизмами. Указанную задачу можно решить другим путем, наблюдая возможно наи-

более ранние изменения, появляющиеся в протоплазме клеток и тканей после инкубационного периода. Эти наблюдения показывают, что после инкубационного периода, когда явно нарастают признаки поражения, происходят значительные изменения в протоплазме: изменяются биоэлектрические свойства клеток, их проницаемость, увеличивается тканевая проницаемость в результате разрушения межклеточного основного вещества. Однако в большинстве случаев их трудно связать с первичными явлениями. Ряд исследователей пытались ответить на этот вопрос путем постановки опытов in vitro. Однако в этом случае для получения заметных изменений необходимо опять-таки облучать большими дозами или использовать для опытов раствор очень малой концентрации. Безусловно, при этом нельзя полностью воспроизвести картину, происходящую в организме.

Опыты in vitro позволили составить наиболее полное представление о тех изменениях, которые происходят в белках. Наиболее характерным, давно известным эффектом, обусловленным воздействием ионизирующих излучений на белки, является их флокуляция [5, 63, 64]. Это явление особенно ярко выражено при воздействии излучениями, создающими большую плотность ионизации (α-частицы). Было установлено, что при облучении происходит денатурация белков [81] с последующей коагуляцией, в то же время молекулы белка почти совсем не подвергаются распаду; это подтверждается тем, что даже при очень больших дозах облучения образуется очень мало продуктов распада.

Указанный факт хорошо согласуется с теорией прямого действия, согласно которой вероятность распада молекулы под действием излучения тем меньше, чем сложнее ее структура. В большинстве случаев при взаимодействии электронов и α-частиц с крупными молекулами происходит не распад, а внутримолекулярные перегруппировки. Было установлено, что с увеличением молекулярного веса в гомологических рядах выход реакции уменьшается. В табл. 13 даны количества выделяющегося газа при облучении различных углеводородов одной и той же дозой.

Делались попытки уловить после облучения физико-химические изменения в строении белковых молекул. Для этого изучались изменения оптических свойств альбуминов и глобулинов сыворотки после облучения. При изуче-

нии спектра поглощения сывороточного альбумина при концентрации 10^{-5} молей было установлено, что после облучения дозами порядка $7 \cdot 10^4$ г заметно нарастает оптическая плотность раствора альбумина в области длин волн 2 510 Å. В других опытах эффект не обнаруживался. Облучая растворы протеинов, Баррон [18] обнаружил наличие внутримолекулярных превращений по увеличению спектрального поглощения в ультрафиолетовой области. Однако этот эффект можно было обнаружить только при воздействии очень большими дозами, порядка 10^6 г (концентрация протеина составляла 10^{-5} моль/литр). Изменение других физико-химических свойств при этих условиях (стабильность, вязкость) можно обнаружить при значительно меньших дозах. Фрике [115], изучая действие излучений на яичный альбумин (при температуре 0°), установил, что вызвать флокуляцию при этих условиях довольно трудно (для этого требуются большие дозы), однако если внешне не измененный после облучения раствор альбумина подогреть до температуры 10—30°, то он флокулирует. Степень флокуляции зависит от дозы облучения. Все же для получения видимых проявлений денатурации требуются значительно бо́льшие дозы, чем те, которые вызывают биологический эффект.

Таблица 13

Выделение газообразных продуктов из органических соединений гомологического ряда при облучении дозой 10^5 г

Углеводород	Количество выделившегося газа за 30 минут, см³
Н-гексан	57,6
Н-гептан	51,4
Н-октан	48,3
Н-декан	41,6
Н-тетрадекан	34,9

Биологические наблюдения показали, что явления денатурации, *как правило, не наблюдаются в живых* клетках; только при облучении огромными дозами, когда происходит смерть под лучом, можно обнаружить в живых клетках признаки денатурации.

Набухание протоплазмы является наиболее часто встречающимся физико-химическим изменением при облучении [10, 12, 83]. Было установлено, например, что при облучении большими дозами происходит растворение эритроцитов (лизис); этот процесс развивается самостоятельно после облучения. При облучении эритроцитов прежде всего происходит нарушение осмотического равновесия и набухание клеток [103]. Набухание вызывается, безусловно, повышением осмотического давления за счет рас-

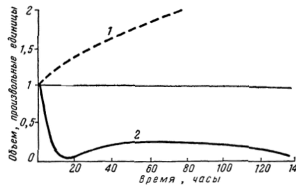


Рис. 29. Увеличение объема ядра клетки верхушки корня бобовых проростков после облучения дозой 1 600 г.

1 — увеличение диаметра ядра; *2* — отношение числа делящихся клеток в облученных и необлученных верхушках корня бобовых проростков.

пада высокомолекулярных соединений, так как ионы электролитов при этом свободно диффундируют из облученных клеток. Эти физико-химические изменения зависят в значительной степени от температуры. Повышение набухаемости клеток при облучении, как первый видимый признак воздействия, наблюдалось и на других животных и растительных клетках. Многие исследователи указывают, что после облучения заметно увеличиваются размеры клеток, а также возрастают размеры клеточных органоидов. Пекарек [90], изучая размеры ядра в клетках верхушки корня бобовых проростков, установил, что после облучения их дозой 1 600 г размер ядра постепенно увеличивается и через 40—50 часов после облучения диаметр его в два раза превосходит диаметр ядер необлученных клеток (рис. 29). Следует отметить, что увеличение размеров ядра происходило непрерывно.

Увеличение размеров клеток [70, 78], характеризующее повышение их набухательной способности, наблюдается не только in vitro, но и при облучении всего организма. Было показано, что при облучении мышей и кроликов дозой 1 000 г происходит общее уменьшение объема эритроцитов. При этом в первые часы после облучения эритроциты заметно увеличиваются в размерах (103). Когда скрытая форма заболевания переходит в явную, размеры эритроцитов, наоборот, уменьшаются; в этот период в крови появляются токсические продукты тканевого распада. Было замечено, что при облучении эритроцитов in vitro α-частицами полония [10] (пробег в ткани равен 60 μ) они сморщивались вначале, а затем через некоторое время начинали заметно разбухать и объем их превысил начальный. Если облучалась часть эритроцитов, сморщивание наблюдалось только в этой части, однако последующее набухание распространялось на все эритроциты. В этих опытах эритроциты облучались дозой 20 000 г. При этом необходимо учесть также высокую биологическую эффективность α-частиц, которая примерно в 10—20 раз больше, чем для β-частиц и γ-лучей. Из этих опытов следует, что в первый момент под влиянием облучения происходит денатурация и коагуляция, в результате наблюдается отдача воды; затем начинается распад крупных молекул и осмотическое давление повышается; такая деполимеризация является следствием развития вторичной реакции, которая распространяется на весь объем клетки.

Большинство наблюдаемых первичных физико-химических явлений происходит при облучении очень большими дозами. Трудно с уверенностью предположить, что такие же изменения происходят при облучении малыми дозами. Например, в нерве непосредственно после облучения дозами порядка 100—1 000 г не удается уловить каких-либо стойких направленных изменений физико-химического порядка. Нахмансон [88], занимавшийся этим вопросом, обнаружил ясные изменения проницаемости для ионов натрия на гигантском нервном стволе головного моллюска только при дозах порядка 10^6 г. Эта доза на два порядка выше нормальной смертельной дозы. При таких же больших дозах удается уловить изменения ионной проницаемости эритроцитов.

В литературе приводится довольно много данных о повышении проницаемости при поражении радиоактивными

излучениями, однако бо́льшая часть этих наблюдений относится к периоду явного поражения, вызванного большими дозами излучения [7]. Попытки обнаружить изменения проницаемости при обычных летальных дозах или дозах, вызывающих нарушение клеточного деления, не дали каких-либо оснований полагать, что изменение проницаемости является первичным физико-химическим изменением, определяющим ход поражения [74]. Например, при облучении развивающихся яиц морского ежа происходило нарушение процесса деления, однако никаких признаков изменения проницаемости при этом получено не было. Проницаемость сохранялась неизменной даже в тех случаях, когда начинались признаки цитолиза при облучении большими дозами. В то же время существуют некоторые данные, свидетельствующие об изменении липоидной фракции под воздействием излучения. При облучении эритроцитов наблюдается, как уже указывалось выше, повышение хрупкости. Изучение их морфологических и физико-химических особенностей дает основание высказать предположение, что это явление вызвано физико-химическими изменениями в липоидной фракции. Опыты in vitro с жироподобными соединениями показывают, что они легко окисляются под влиянием излучений и реакция окисления после облучения является цепной [128].

Гипотеза первичного «токсина»

Всякая теория, стремящаяся объяснить механизм лучевого поражения, должна прежде всего ответить на следующие вопросы: почему после облучения развивается вторичная реакция, которая идет с ускорением, почему наблюдается при этом инкубационный период и малая доза вызывает большой конечный эффект? Естественно было предположить, что при первичной реакции в клетках и тканях образуются активные токсические вещества, которые вызывают отравление организма и приводят к большому биологическому эффекту. Одним из оснований для такого предположения послужила аналогия между картинами поражения некоторыми токсинами и радиоактивными излучениями. Уже давно было установлено, что при введении очень небольших количеств бактериальных экзотоксинов (дифтерийного, столбнячного и других) развитие поражения во времени внешне протекает так же, как и

при действии ионизирующих излучений. Характерной особенностью поражения как лучевого, так и экзотоксином, является наличие длительного инкубационного периода и развитие процесса по типу самоускорения. Сходство обнаруживается и в последующих физико-химических изменениях, например, в характерных нарушениях капиллярной проницаемости.

Позже было обнаружено сходство между лучевым поражением и отравлением ипритом и его дериватами, относящимися к типу так называемых протоплазматических ядов. При поражении ипритом также наблюдается инкубационный период. Многие зарубежные авторы считают, что доказательством идентичности механизма лучевого поражения и отравления ипритом служит появление мутационных изменений при воздействии иприта [5]. Однако в настоящее время имеются данные, свидетельствующие о наличии различий в картинах поражения при отравлении и облучении. Вероятнее всего, что первичный механизм поражения излучением и токсическими веществами неодинаков, но развитие биологических изменений идет по одному кинетическому типу, т. е. и в том, и в другом случае в организме развиваются самоускоряющие процессы, которые обусловлены цепными реакциями. Возникновение и развитие цепной самоускоряющейся реакции (с разветвляющимися цепями) может происходить только в присутствии активных молекул промежуточных соединений, которые регенерируют и размножаются в ходе реакции.

Подобная активация молекул происходит при химических и особенно фотохимических реакциях, которые являются цепными и развиваются с самоускорением. С физико-химической точки зрения при развитии самоускоряющейся реакции и в живом веществе должны образоваться весьма активные продукты, которые способны были бы начать автокаталитическую реакцию. Такими активными молекулами могут быть молекулы токсинов, которые возникают в протоплазме под воздействием ионизирующих излучений. Однако далеко не всегда вещества, являющиеся токсинами с биологической точки зрения, могут возбудить реакцию подобного типа. Большинство токсических веществ вызывает затухающие реакции, которые совершенно не похожи на автокаталитические.

Было предпринято большое число исследований по обнаружению токсических продуктов при лучевом пораже-

нии. Однако это является довольно сложной задачей, так как в качестве теста приходится применять также биологические объекты. Для этих целей использовались мелкие животные, эритроциты (изменение физико-химических свойств эритроцитов в крови облученных животных является показателем степени токсичности), некоторые растительные объекты (например, корешки лупина, которые, как было установлено ранее, являются чувствительным индикатором токсинов, присутствующих в животном организме).

В ряде работ указывалось, что облученная ионизирующими излучениями вода [109] оказывает токсическое действие на низшие организмы; однако это обнаруживается при воздействии очень большими дозами (порядка 10^4—10^5 г). Например, было установлено, что облученная питательная среда оказывает тормозящее действие на размножение инфузории colpidium. Наблюдалось снижение оплодотворяющей способности спермы морского ежа, которая находилась в облученной морской воде. Это явление более подробно было изучено Барроном [16]; автор облучал фильтрованную морскую воду дозой 100 000 г, а затем помещал туда сперму морского ежа arbacia, при этом дыхание спермы снижалось на 38%.

Первоначально высказывалось предположение, что биологическая активность облученной воды обусловлена образующейся перекисью водорода. Это подтверждалось в ряде случаев при облучении большими дозами. Однако это предположение было опровергнуто приведенными выше опытами, так как прибавление к такой воде каталазы, разлагающей перекись водорода, не оказывало совершенно никакого эффекта на токсические свойства воды. Кроме того, наиболее чувствительными методами не удавалось обнаружить перекиси водорода в морской воде, облученной даже большими дозами, хотя ее можно было обнаружить в дестиллированной воде при облучении ее такими же дозами. Исходя из этого, приходится предположить, что радикалы непосредственно взаимодействуют с органическими веществами, присутствующими в морской воде; в результате такого окисления образуются органические перекиси, обладающие токсическим действием. Появление токсичности в большинстве случаев удавалось обнаружить в ранние сроки (в первые часы после облучения) или только при явном развитии поражения — через

длительные промежутки времени. Было установлено, что уже через 60 минут после облучения в крови крыс и морских свинок, облученных дозой порядка 600—2 000 г, появлялась токсичность, характерная для присутствия в крови лейкотоксинов. Это подтверждается тем, что при переливании крови облученных животных необлученным у последних наблюдались сдвиги в картине белой крови. Эту токсичность можно было наблюдать только в течение короткого периода после облучения [96]. Через 6 часов лейкотоксины в крови не могут быть обнаружены. В первые периоды после облучения наблюдается также появление в крови веществ, понижающих кровяное давление; это, повидимому, гистамины, которые при первичной шоковой реакции, происходящей под действием лучистой энергии, выбрасываются из тканей в кровь.

Эллингер [140] и его последователи считают, что именно действие гистамина является причиной лучевого поражения. Однако, это предположение ошибочно, так как не наблюдается закономерного нарастания количества гистамина при развитии лучевого поражения; гистамин иногда появляется в первые часы после облучения массивными дозами. Это вещество вместе с другими токсическими продуктами находится в крови в терминальной стадии, играя, конечно, роль в общем патогенезе. Динамика гистаминового отравления отличается от динамики лучевого поражения. При отравлении гистамином отсутствует инкубационный период и поражение быстро нарастает по параболическому закону. С целью обойти это серьезное возражение Эллингер предполагает, что гистамин выделяется в момент гибели клеток, пораженных излучением, причем, по его мнению, большинство клеток погибает не сразу, а через довольно продолжительное время после облучения. Объясняя таким путем наличие инкубационного периода, сторонники гистаминной теории сталкиваются с новой трудностью, которую они не могут разрешить: почему гибель клеток происходит не сразу? Таким образом, гистамин не может быть тем первичным активным веществом, которое вызывает реакцию и является причиной образования того же гистамина. В ряде случаев удавалось обнаруживать токсичность в крови, но только в стадии явного поражения.

При поисках токсинов обычно не учитывают, что в начальной стадии поражения число молекул должно быть

чрезвычайно мало и что главным образом они должны образовываться не в крови и лимфе, а в тканях, где их концентрация, конечно, выше. В связи с этим интересно вспомнить, что при введении бактериальных токсинов в кровь (экзотоксины) они быстро исчезают из кровеносного русла и их нельзя обнаружить в крови в течение инкубационного периода. В ряде работ делались попытки уловить наличие токсина путем переливания крови от облученного животного нормальному. Эти исследования проводились часто методом парабионтов, при котором осуществлялось перекрестное кровообращение. Одно животное облучалось, а второе получало от него кровь. Однако полученные результаты довольно противоречивы. В некоторых случаях у животных, которым переливали кровь от облученных экземпляров, были обнаружены некоторые симптомы лучевого поражения [33, 59]; однако в большинстве случаев не удалось обнаружить действия облученного экземпляра на необлученный [53]. Одним из фактов, подтверждающих теорию первичного токсина, является появление опалесценции в крови у кроликов при облучении дозами, равными 1 000—2 000 г [95]. Однако эта токсичность, так же как и опалесценция, держится в крови недолго. Ее можно обнаружить вскоре после облучения; затем она, постепенно ослабевая, исчезает через 20—70 часов. Имеются основания предполагать, что эта токсичность появляется в результате денатурации глобулинов, поскольку было установлено, что денатурированные глобулины обладают токсическими свойствами. Если под влиянием облучения происходит образование токсинов в крови, то надо полагать, что аналогичный процесс и в бо́льших размерах должен происходить в тканях. Указанные выше факты, однако, не могут служить доказательством того, что в механизме лучевого поражения играет роль токсический фактор.

При распаде и некрозе тканей в результате развития любых патологических процессов происходит образование и освобождение всевозможных ядовитых продуктов (некрозинов, лейкотоксинов, гистаминов). Эти токсические вещества, безусловно, играют роль в развитии поражения при введении в организм, однако они не воспроизводят картину лучевого поражения.

Всякий токсин оказывает действие на биологический субстрат, вызывая в нем развитие реакции, поэтому лю-

бое соединение, которое способствует возникновению в протоплазме реакции, необычной для нормального обмена, будет в биологическом понимании токсическим веществом. Имеются экспериментальные данные, доказывающие, что такие активные продукты возникают при облучении в протоплазме. Дюри [46], изолируя ядро от протоплазмы в яйцевых клетках лягушки, облучал их по отдельности; он установил, что если воздействовать на цитоплазму дозой 50 000 г, а затем перенести в нее необлученное ядро, то вскоре в ядре обнаруживаются лучевые поражения такого же характера, как и при облучении целой клетки. В то же время при перенесении облученного ядра в необлученную цитоплазму никаких признаков поражения в ядре не возникает. В дальнейшем Дюри получил такой же эффект при облучении яиц саламандры гораздо меньшими дозами (1 000—10 000 г).

Чтобы вызвать патологические изменения в ядре, требовалась в несколько раз бо̀льшая доза. Указанная токсическая реакция сильно тормозилась, если объекты содержались при низкой температуре. Опыты Дюри очень показательны; они непосредственно доказывают, что под влиянием облучения в цитоплазме образуются активные (токсические) продукты, которые обладают способностью диффундировать в менее чувствительное ядро, вернее, в цитоплазме развивается реакция самоускоряющегося типа, которая распространяется и на ядро. Однако эти опыты игнорируются в зарубежной литературе ввиду того, что они ставят под сомнение господствующую там точку зрения, согласно которой именно ядро является чувствительным элементом.

Предположение, что при облучении в клетках и тканях возникают активные продукты, способствующие развитию поражения, является обоснованным, так как было установлено, что клетки, поставленные в условия, при которых диффузионный обмен облегчен, более резистентны к радиоактивным излучениям. Эти исследования подтверждают предположение о возникновении при облучении в клетках и тканях активных продуктов, способствующих развитию поражения [72, 102]. В этом направлении очень интересные факты были получены Кронтовским [60] при изучении радиочувствительности клеток в тканевых культурах. Он обнаружил, что радиочувствительность клеток в условиях тканевых культур резко уменьшается. Культи-

вируя лимфоидную ткань кроликов и куриных эмбрионов в возрасте 12—14 дней в эмбриональных экстрактах, он установил, что дозы, вызывавшие гибель этих тканей в организме и яйце, не вызывали никаких морфологических изменений и не нарушали ростовых показателей. Четырехкратные смертельные дозы не оказывали никакого действия. При дальнейших исследованиях был установлен очень интересный факт: если облучить эмбрион в яйце дозами, которые вызывали гибель эмбриона через несколько дней, а затем ткани после промывания культивировать in vitro, то они развивались вполне нормально; не было обнаружено никаких аномалий в скорости их роста по сравнению с контрольными тканями. На основании этих опытов, которые были подтверждены многими учеными, некоторые зарубежные исследователи выдвинули предположение, что ткани вообще не чувствительны или очень мало чувствительны к излучениям и причиной их гибели являются вторичные процессы, которые создаются в среде при действии рентгеновых излучений.

Кронтовский [60] установил, что если взять у эмбриона, облученного смертельной дозой рентгеновых лучей, ткани не сразу, а через 24 часа, то они не дают роста в культурах и погибают, хотя до этого они еще не были мертвыми. Если брать ткани эмбриона, облученного абсолютно смертельной дозой, через различные промежутки времени после облучения и наблюдать ростовые показатели, то обнаруживается, что скорость роста по мере удлинения срока пребывания облученных тканей в яйцах уменьшалась без резких скачков и прекращалась через некоторое время, в зависимости от дозы, равной порядка тысяч рентген. Результаты, полученные Кронтовским, можно объяснить только тем, что в условиях культуры тканей из клеток вымываются активные продукты, которые образуются при облучении. Упомянутые исследования показывают, что эти продукты сравнительно легко диффундируют наружу и вряд ли могут принадлежать к высокомолекулярным соединениям. Однако это и не простые перекиси, которые могут существовать в организме только очень короткие промежутки времени, поскольку там имеются хорошо окисляющиеся органические соединения. Вымывание этих продуктов, которые можно, повидимому, рассматривать как активные продукты, ускоряющие реакцию, производит наиболее значительный эффект в началь-

ной стадии поражения (во время инкубационного периода) и становится неэффективным, когда реакция получает большее развитие. Это, видимо, обусловлено тем, что образуется слишком много активных продуктов или развиваются новые реакции, при которых продукты первичной реакции отходят на второй план. Наличие активных, способных к диффузии продуктов подтверждают эксперименты, показывающие, что смертельная доза излучения для клеток определяется не только их качеством, но зависит и от концентрации клеток. Степень гемолиза эритроцитов in vitro под воздействием излучения зависит не только от pH солевого состава, но и от концентрации

Таблица 14

Степень гемолиза в зависимости от концентрации эритроцитов

Концентрация раствора фосфата, %	Концентрация эритроцитов	
	0,1%	1%
0	Отсутствует	Полный
20	»	»
40	»	»
60	»	»
80	Неполный	»
100	Полный	»

эритроцитов в растворе. В табл. 14 приведены данные степени гемолиза эритроцитов кролика, помещенных в различные солевые растворы.

Таким образом, чем больше концентрация эритроцитов в растворе, тем выше степень гемолиза [127].

Ряд наблюдений показывает, что при облучении из простейших организмов выделяются токсические вещества или вещества, активирующие развитие поражения. В литературе имеются указания на то, что смертельная доза функционально связана с густотой культур. Установлено, например, что при облучении колониальных водорослей Pandorina смертельная доза зависит от густоты колоний; при увеличении густоты она значительно снижается.

Например, было установлено, что при непрерывном воздействии излучения радия на каплю воды, в которую

помещались колонии водоросли, вода по удалении этих колоний приобретала способность ускорять гибель свежих внесенных туда колоний при новом облучении (табл. 15).

Таблица 15

Влияние воды, в которой предварительно облучались колонии Pandorina, на выживаемость вновь внесенных колоний

Количество колоний	Время облучения старой колонии, часы	Время облучения новой колонии, после которого наступает гибель, часы
10	2,5	5
10	2,5	5,5
10	2,5	5
10	1,5	11
10	1,5	12
20	1,5	6
1	0	17

Эти данные показывают, что при облучении происходит выделение из организмов активных продуктов.

Как известно, инфузории принадлежат к группе организмов, обладающих высокой резистентностью к радио-

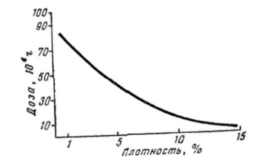


Рис. 30. Изменение смертельной дозы в зависимости от плотности колоний.

активным излучениям, смертельная доза для них равна примерно $2,5 \times 10^5$ г [20]. Однако смертельная доза может быть значительно снижена (до 5 000 г), если производить облучение колоний stylonichia с повышенной плотностью (рис. 30). Характерно, что вода, в которой находились

облученные колонии, обладала токсичностью только в том случае, если инфузории погибали. Вода, в которой инфузории облучались в течение короткого промежутка времени, не обладала токсичностью, однако помещенные туда свежие инфузории гибли при облучении меньшими дозами. В связи с этим интересно отметить, что поражение инфузорий протекает без инкубационного периода. Гибель наступает под лучом или совсем не наступает, т. е. здесь отсутствует последействие. Такая особенность отличает эту группу организмов от других. В сгущенных колониях последействие наблюдается. Эта особенность находит отражение не только в летальном эффекте. В работе [51] установлено, что небольшие дозы радиоактивных излучений (мягкое β-излучение) стимулируют деление парамеций. Однако этот эффект наблюдался только при непрерывном облучении; как только облучение прекращалось, эффект стимулирования приостанавливался [51], так как активирующие вещества, образуемые при облучении, вымывались. Повидимому, высокая выживаемость инфузорий объясняется тем, что активные продукты, образующиеся в теле этих одноклеточных, а возможно, и промежуточные продукты (промоторы) вторичной самоускоряющейся реакции вымываются из тела инфузорий, поэтому вторичная реакция не развивается.

При большой концентрации организмов в растворе диффузия продуктов из тела инфузорий затрудняется, поскольку скорость диффузии подчиняется известному закону Фика:

$$V = K\frac{C_1}{C_2},$$

т. е. определяется отношением концентраций C_1 и C_2. В густой колонии разность концентраций постепенно должна уменьшаться, так как с увеличением густоты отношение $\frac{C_1}{C_2}$ приближается к единице. В обычных условиях объем жидкости значительно превышает объем инфузорий, в этом случае вымываемые продукты не могут создать заметную концентрацию, соизмеримую с концентрацией продуктов, образующихся в клетке, поэтому отношение $\frac{C_1}{C_2}$ очень велико и диффузия идет с предельно возможной скоростью. В связи с большой подвижностью ресничек и большой поверхностью у этой группы организ-

мов создаются чрезвычайно благоприятные условия для быстрой диффузии наружу. Чтобы при облучении произошла гибель инфузории и других одноклеточных организмов, в клетке должна образоваться определенная концентрация активного продукта, который завязывает цепную реакцию. Однако, поскольку продукт диффундирует наружу, его концентрация в клетках снижается. При малых дозах скорость диффузии будет превышать скорость накопления и критическая концентрация не может быть достигнута, т. е. не наступит смертельный исход. Данная доза излучения приведет к смертельному исходу, если скорость накапливания превысит скорость диффузии. Это состояние достигается, конечно, быстрее при воздействии в течение короткого промежутка времени большими дозами. При этом необходимо учесть, что с увеличением концентрации продукта в клетке будет увеличиваться и скорость его диффузии, которая будет уменьшаться по мере выравнивания концентрации. Выравнивание же зависит только от соотношения объемов среды и клеток. Только в тех случаях, когда интенсивность облучения велика и скорость образования активных продуктов будет превышать скорость их диффузии, в клетках будут развиваться явления поражения; при этих дозах возможно также проявление прямого действия на молекулы. Поведение инфузорий показывает, что активные продукты, повидимому, не являются высокомолекулярными и способны к диффузии; они являются активаторами и собственной токсичностью могут не обладать. Инфузории являются исключением среди организмов, так как у них удаление продуктов реакции происходит весьма быстро; в меньшей мере это явление должно иметь место и у других организмов. Естественно, что у многоклеточных густота клеток не благоприятствует диффузии, однако некоторые факты заставляют предполагать, что там тоже имеются активные продукты, удаление которых оказывало бы благоприятное влияние на течение лучевого поражения. Например, переливание крови при лучевых поражениях оказывает положительный эффект в ранние сроки, когда никакой токсичности в крови обнаружить нельзя.

При парабиотическом сращивании крыс во время облучения одного из партнеров дозами 400, 800, 1 200 и 1 600 r у другого партнера не было обнаружено никаких изме-

нений, которые говорили бы о том, что с кровью передается какой-то токсический фактор [11, 52]. Однако при этом можно было констатировать, что течение поражения у облученных партнеров протекало гораздо легче и срок жизни был более продолжительным по сравнению с контрольными крысами, облучавшимися такой же дозой.

Этот факт благоприятного действия отмечают и другие исследователи. Работая также на парабионтах (крысы), они установили, что при облучении одного партнера дозой 900 г парабионты выживали в течение 6 недель и дольше (контрольные крысы при этой дозе погибали в течение недели).

Эти исследования показывают, что хотя с достаточной четкостью нельзя установить наличие токсинов в крови после облучения, но все же в крови присутствует какой-то фактор, удаление которого создает некоторое ослабление поражения. Наличие диффундирующих продуктов облучения удавалось обнаружить и в опытах с низшими организмами и растениями [57]. Кинг [66], облучая каллюсы табака дозами порядка 100 000—1 000 000 г, получил заметное замедление их роста. Если кусочки необлученных каллюсов помещались рядом с облученными, то у них также происходила задержка роста. Это тормозящее влияние обнаруживалось даже тогда, когда расстояние между ними равнялось 3 мм. В большинстве исследований, посвященных вопросу о наличии при лучевом поражении токсических продуктов, являющихся причиной развития симптомов поражения, нет четкости в отношении понимания и разграничения того, какими свойствами должен обладать первичный токсин и чем он должен отличаться от вторичного токсина, являющегося продуктом распада тканей.

Конечно, трудно себе представить развитие активного процесса повреждения в протоплазме под влиянием ничтожно малого количества лучистой энергии без возникновения каких-либо активных продуктов. Эти активные продукты только тогда обеспечат развитие процесса, ускоряющегося во времени, если молекула токсина, действуя на какой-либо элемент протоплазмы и разрушая его, вызовет регенерацию такой же молекулы или большего количества молекул; только в этом случае реакция будет развиваться с самоускорением по типу цепной реакции. Понятие активного промежуточного соединения, которое,

непрерывно регенерируясь, обеспечивает развитие реакции в химической кинетике, может быть в известной мере отождествлено с представлением о токсине, который образуется под влиянием облучения из составных частей протоплазмы и при своем действии создает лавинообразно такие же новые токсины (размножение токсина).

Основные поиски были направлены на обнаружение активных продуктов в крови и лимфе. Однако ясно, что даже если образование происходит параллельно и в жидкостях и тканях, то их тканевая концентрация будет гораздо выше в силу того, что там концентрация биомолекул больше. Было установлено, что после облучения мышей γ-лучами Co^{60} дозой порядка 500 г в водно-солевых вытяжках печени образуется вещество, гемолизирующее эритроциты того же вида при инкубации гомогенатов печени с эритроцитами в течение 24 часов при температуре 37°. Этот фактор можно обнаружить уже через 1 час после облучения, причем его количество увеличивается со временем. В печени необлученных животных такого вещества не было обнаружено. Следует указать, что после облучения гемолитическое вещество было также обнаружено в селезенке, меньше в мышечной ткани и в значительно меньших количествах в нервной ткани. Весьма существенно, что в указанных выше опытах гемолитическая реакция осуществлялась только при некоторых разбавлениях, т. е. реакция ограничена некоторыми пределами концентраций. По мере развития поражения после облучения реакция гемолиза происходит в более широком диапазоне концентраций. Парадоксально, что реакция гемолиза не развивается при высоких и низких концентрациях. Интересно отметить, что точно так же Н. Н. Семенов [104] и его ученики установили, что цепная реакция окисления развивается только при оптимальных концентрациях; при повышении концентрации, так же как и при понижении ее, создаются условия, при которых цепная реакция прекращается. Было установлено, что при диализе печеночных экстрактов облученных мышей и крыс в диализат переходило какое-то вещество, которое вызывало торможение размножения в культуре инфузорий (парамеций). Это тормозящее действие обнаруживалось также через час после облучения дозой 500—700 г и увеличивалось во времени. При анализе изменений физико-

химического состояния структурных элементов клеток по измерениям электрических параметров (тангенс угла потерь) мышечной ткани установлено, что при действии излучения с течением времени происходит непрерывное возрастание этой величины. При действии на необлученную мышцу мыши in vitro облученными экстрактами печени получается такой же эффект. Указанные выше наблюдения показывают, что в ранние сроки в тканях образуются активные продукты, вызывающие после облучения реакцию, которая, поражая клетки, разрушает их структурные элементы.

ГЛАВА III

ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОПАДАНИИ РАДИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМ

Для определения биологического эффекта важно знать, какое количество радиоактивных веществ может находиться в организме, не производя при этом вредного действия, а также установить распределение изотопов в организме и пути поступления и выделения их.

Биологический эффект связан с той внутренней дозой, которая создается излучением накопившихся в организме изотопов. Суммарный расчет по общему количеству попавшего в организм радиоактивного элемента или группы элементов обычно оказывается нереальным, так как радиоактивные элементы, за редким исключением (натрий, калий, ниобий, цезий или инертные газы), распределяются в организме неравномерно. Большинство из них имеет тенденцию накапливаться в определенных органах и клетках, создавая там высокую плотность ионизации. Особенности распределения изотопов в организме связаны с их химическими и физико-химическими свойствами.

Пути поступления радиоактивных веществ в организм

Радиоактивные вещества поступают в организм главным образом через легкие при вдыхании воздуха, загрязненного газообразными радиоактивными продуктами или радиоактивной пылью. Газообразные радиоактивные элементы, как, например, неон, ксенон, радон, вместе с воздухом попадают в организм и в силу своей химической инертности не задерживаются там, а выводятся из организма с такой же скоростью, как и воздух. Степень проникновения радиоактивных элементов, адсорбированных

на частицах пыли, и задержка их в легких обусловлены зарядом пылевых частиц и их размером. Оседание нерастворимых частиц пыли и задержка их в легких возрастают с уменьшением их размера до 1 μ; при дальнейшем уменьшении размера частиц поглощение снова уменьшается. Несмотря на то, что попавшие в легкие радиоактивные элементы довольно быстро резорбируются и поступают в организм, в легких может создаться более высокая концентрация радиоактивных продуктов, чем в других органах, вследствие чего ткани легких могут подвергаться более интенсивному облучению. Это относится в особенности к макрофагам легких, которые, фагоцитируя пылевые частицы, могут создавать небольшие центры излучения с более значительной плотностью ионизации. Иттрий, цирконий, колумбий, рутений, лантан, церий и празеодим, попадая в легкие, сравнительно легко резорбируются из них в организм. Тяжелые элементы — полоний, плутоний, уран, радий — медленнее покидают легкие в связи с тем, что они задерживаются там клетками ретикуло-эндотелия. Однако уже через месяц в легких крыс остается только 4% осевшего там плутония. При вдыхании крысами аэрозолей 75% радиоактивного продукта задерживается легкими, правда, некоторая часть оседает в верхних дыхательных путях (повидимому, только 30—40%).

Радиоактивные вещества могут попасть внутрь организма и через пищеварительный тракт. Большинство радиоактивных элементов слабо резорбируется и проникает через стенки пищеварительного тракта. Только те элементы, которые в силу своих химических свойств образуют растворимые соединения, быстро всасываются организмом. Легко и почти полностью резорбируются из пищеварительного тракта церий, лантан, барий, теллур, иод и цезий. Тяжелые элементы, образующие коллоидные частицы и нерастворимые окислы, с трудом всасываются через стенки пищеварительного тракта.

Попадая в организм, радиоактивные элементы разносятся кровью по всему организму и задерживаются в различных органах в соответствии со своими химическими свойствами. Попадая в легкие или пищеварительный тракт, они уже через несколько минут обнаруживаются в крови. Тяжелые элементы, которые в основном являются α-излучателями, обычно сразу же вступают в соединение с протеинами комплексного характера и часто в довольно

большом количестве абсорбируются на поверхности эритроцитов. Легкие элементы могут присутствовать в организме в виде растворимых солей.

Скопления тяжелых радиоактивных элементов, которые иногда обнаруживаются в крови и органах пораженных организмов, не являются коллоидными частицами,— они возникают непосредственно в организме.

В тех случаях, когда прекращается поступление в организм радиоактивных веществ, количество их в крови очень быстро уменьшается; однако концентрация никогда не достигает нуля, если в организме содержится некоторое количество радиоизотопов. Между количеством радиоактивных элементов, содержащихся в крови и тканях, устанавливается некоторое равновесие, зависящее от природы элементов. Их содержание в крови обычно в среднем в $5 \cdot 10^3$—$1{,}5 \cdot 10^4$ раз меньше, чем в тканях. Обычно радиоактивные элементы распределены в организме неравномерно. Некоторые изотопы обладают ярко выраженной органотропностью. Иод избирательно накапливается в щитовидной железе. Стронций и барий накапливаются избирательно в костной ткани, так же как радий и торий X, замещая кальций в неорганических элементах кости. Цезий равномерно распределяется в организме, правда, с преобладанием в мышцах. Лантаниды, америций, кюрий первоначально накапливаются в печени. В ретикуло-эндотелиальной системе и больше всего, следовательно, в печени, селезенке и лимфатических узлах накапливаются такие элементы, как полоний и торий. Некоторые тяжелые элементы сорбируются в костной ткани, в органической части костей (как, например, плутоний, иттрий, цирконий, церий, торий и америций). В табл. 16 приведены данные, характеризующие распределение в организме некоторых биологически наиболее важных радиоактивных элементов [120].

Приводимые в табл. 16 цифры являются очень приближенными. Характер распределения может значительно изменяться при различных физиологических состояниях и в особенности при выраженных патологических состояниях. Это необходимо учитывать всегда, когда радиоактивные элементы поступают в организм в таких количествах, в которых они вызывают поражение тканей. Первичное распределение, характерное для нормального организма, сменяется распределением, характерным для

Таблица 16

Характер распределения радиоактивных элементов в организме [120]

Изотоп	Тип радиоактивности	Период полураспада	Коэфициент перорального поглощения, %	Места максимального накопления	Коэфициент абсорбции, %
Sr^{89}	β	53 дня	5	Кости	65
Sr^{90}	β	25 лет	5	»	65
Ba^{140}	β	23,8 дня	90	»	65
J^{131}	β	8 дней	100	Щитовидная железа	30
Cs^{137}	β	33 года	100	Мышцы	45
Y^{91}	β	57 дней	100	Кости	60
				Печень	65
La^{140}	β	40 часов	0,05	Кости	25
Ce^{141}	β	30 дней	0,05	Печень	50
Ce^{144}	β	275 дней	0,05	Кости	25
Pr^{143}	β	13,8 дня	1,5	Печень	30
				Кости	40
Zr^{95}	β	65 дней	0,05	»	45
				Кровь	25
Ru^{103}	β	45 дней	0,5	Почки	35
Ru^{106}	β	290 дней	0,05	»	35
Te^{127}	β	90 дней	0,05	Кровь	15
Te^{129}	β	32 дня	25	Почки	6
Th^{234}	α	24,5 дня	25	Кости	50
Pa^{231}	α	$3 \cdot 10^4$ лет	0,05	»	40
Np^{239}	β	2,3 дня	0,05	»	60
Pu^{239}	α	$2,4 \cdot 10^4$ лет	0,007	»	60
Am^{241}	α	500 »	0,05	Печень	70
				Кости	25
Xe^{133}	β	*5,3 дня*		Равномерно	
Ac^{227}	β	13,5 года	0,05	Печень	50
				Кости	30
U^{233}	α	$1,6 \cdot 10^5$ лет	0,05	Почки	45
				Кости	20
Cm^{242}	α	*150 дней*		*Печень*	60
				Кости	25

патологического состояния. При этом происходит обычно перераспределение [84].

Лантан — 140, церий — 144, празеодим — 143, америций — 241 и кюрий — 240 после введения животным вначале накапливаются в большом количестве в печени и выделяются из этого органа желчью. Однако если эти элементы вводятся в организм в ничтожных количествах, они попадают исключительно в костную ткань.

Многими исследователями отмечалось, что характер распределения зависит от количества введенного в организм радиоизотопа. Это явление обусловлено динамическими (кинетическими) процессами химического связывания и сорбции. Стронций и иттрий, например, обладают сродством к костной ткани. Стронций в процессе образования неорганической части кости может замещать там кальций или частично обменивается с ним местами; однако эти реакции протекают медленно. Если скорость поступления стронция будет совпадать с возможной скоростью вовлечения его в реакцию связывания, то он исключительно накапливается в костной ткани; если же количество его, поступающее в организм, превышает скорость реакции связывания, то он распределяется обычно по другим органам, где не вступает в химическую связь, а сорбируется. В некоторых случаях элемент, являющийся остеотропным или сорбирующимся в ретикуло-эндотелии, накапливается там в меньшем количестве. Это состояние не является стабильным,— временно накопившийся элемент постепенно перемещается в тот орган, где он связывается химически. Именно поэтому при введении больших количеств радиоизотопов его концентрация в органах уменьшается вследствие выделения их из организма; однако при введении в организм стронция количество в костной ткани продолжает в течение длительного отрезка времени нарастать. Аналогичное явление можно отметить в отношении тяжелых радиоизотопов, которые откладываются в ретикуло-эндотелии и связаны, следовательно, с такими органами, как печень и селезенка. Накопление связано в данном случае не со скоростью химического взаимодействия, а со скоростью фагоцитирования, но кинетически протекает по тому же закону. Помимо тяжелых элементов, в ретикуло-эндотелиальных органах (печени и селезенке) откладываются лантан, церий и празеодим.

Распределение индикаторных количеств может значительно отличаться от распределения больших количеств; это часто не учитывается и создает иногда разнобой в литературных данных. Например, при введении в организм незначительных количеств Y^{91} (5 μ Cu на 1 кг веса) он быстро в течение 2—3 часов избирательно накапливается в костной ткани. При введении 60 μ Cu иттрия на 1 кг веса было обнаружено, что он не обладает преимущественной способностью накапливаться в костной ткани; значительно

бо́льшие количества были обнаружены в печени, почках, селезенке, легких.

Радиоактивные изотопы, введенные в кровь, быстро выводятся из кровеносного русла. При введении индикаторных количеств в кровь через 5 минут там остается менее 1%.

Скорость выведения связана с общей интенсивностью обмена в выделительных системах; при уменьшении скорости обмена выведение также уменьшается. Было установлено, например, что коллоидальное серебро выводится из организма преимущественно через желчные пути печени. При местном наркотизировании печени скорость выведения уменьшается в 10^4 раза. Нельзя забывать, что весовые количества радиоактивных элементов даже при значительных активностях, которыми они обладают, очень малы; они тем больше, чем больше период полураспада изотопа.

Распределение радиоизотопов в организме связано с их химическими и физико-химическими свойствами. Некоторые радиоактивные вещества являются изотопами элементов, которые содержатся в протоплазме и принимают участие в обмене веществ (фосфор, иод, натрий, углерод и др.). Те радиоактивные вещества, которые не являются изотопами элементов, присутствующих в организме, но близки к ним по своим химическим свойствам, будут вытеснять или замещать родственный элемент, в зависимости от своих химических свойств. Наконец, некоторые элементы являются совершенно чуждыми организму, как, например, тяжелые элементы. При попадании в организм они распределяются по различным органам и тканям в соответствии со своими свойствами. Однако при наличии патологических процессов в организме их распределение может быть нарушено. Воспалительный очаг, например, обладает способностью накапливать различные элементы в силу того, что в воспаленной ткани изменяются физико-химические условия и повышается сорбционная емкость коллоидов; кроме того, повышается также фагоцитарная активность.

Установлено, что независимо от свойств воспаленная ткань накапливает в себе поступившие в организм такие элементы, как, например, полоний, уран, торий. При прекращении процесса воспаления эти элементы удаляются из очага.

Помимо воспаления, при повышении проницаемости кровеносных сосудов также изменяется распределение радиоизотопов в организме. Радиоактивные излучения оказывают действие на промежуточное основное межклеточное вещество [18]; основной компонент его — гиалуроновая кислота под влиянием электронов и в особенности α-частиц деполимеризуется и этим открывает путь для поражения различных элементов в ткани. В клетках нервной системы радиоактивные элементы практически не накапливаются, однако они проникают туда при развитии патологических процессов. При попадании радиоактивных веществ внутрь организма в количествах, вызывающих патологический процесс, происходит перераспределение этих веществ в органах, причем в пораженных органах и тканях наблюдается повышение концентрации накопившихся там радиоактивных продуктов. Обычно при учете действия радиоактивных элементов принимается во внимание количество радиоактивных элементов, находящихся в том или другом органе или ткани, и рассчитывается создаваемая ими доза на 1 г ткани. Однако в большинстве случаев не принимается во внимание микрораспределение радиоактивных элементов.

Очень существенно знать, какое количество радиоактивных изотопов может находиться в организме, не оказывая вредного действия. Ответ на этот вопрос может быть дан в результате длительных наблюдений. Если можно более или менее быстро ответить на вопрос о прямом влиянии радиоактивных излучений на продолжительность жизни при различных дозах, то гораздо сложнее обстоит дело с выявлением доз, которые вызывают хронические изменения обмена или, например, появление злокачественных опухолей, либо приводят к отдаленным последствиям, которые связаны с наследственностью. В связи с тем, что нет еще длительных наблюдений и непосредственно почти невозможно определить количество радиоактивных элементов, сорбированных отдельными органами, не убивая организма, вопрос о дозах излучения, возникающих в отдельных органах и тканях, приходится решать расчетным методом, базирующимся на изучении закономерностей распределения и выведения радиоактивных элементов из организма. Расчетный метод является, конечно, приближенным, так как он не может учесть всех факторов, связанных с микрораспределением различных

радиоактивных изотопов и влиянием физиологических и патологических условий на распределение и перераспределение их в организме.

При расчете малых доз внутреннего облучения нельзя не учитывать, что в нормальных условиях в организмах имеется некоторое количество радиоактивных элементов, которые, весьма возможно, являются необходимыми для организма, так же как и микроэлементы [23, 62].

В первую очередь сюда относится изотоп K^{40}, который является радиоактивным. Его содержание в природной смеси изотопов калия составляет 0,01%. Период полураспада K^{40} равен $1{,}5 \cdot 10^9$ лет; он испускает β-частицы со средней энергией 1,35 Мэв и слабое γ-излучение с энергией 1,5 Мэв. Кроме того, в организме содержится небольшое количество радия; по старым определениям оно равно от 10^{-9} до $4 \cdot 10^{-8}$ г[31], т. е. 10^{-15} г в 1 см³. Допустимое содержание радия в организме 10^{-7} г. По новым данным, в организме человека содержится $1{,}5 \cdot 10^{-10}$—$0{,}6 \cdot 10^{-13}$ г радия. Эти заключения сделаны на основании изучения радиоактивности пепла после сжигания трупа в крематории и поэтому вызывают некоторые сомнения, так как часть радиоактивности может улетучиться. В районах с повышенным содержанием радия в воде и почве это количество радия в организме может возрастать.

В настоящее время принимается, что допустимым количеством радиоизотопов в организме является такое количество, которое создает за 24 часа дозу излучения, не превышающую 0,05 г для β- и γ-излучателей и 0,005 г для α-излучателей.

Как уже указывалось выше, рентген является единицей количества излучения, принятой для рентгеновых и γ-лучей. Практически его приходится применять для учета дозы излучения, создаваемой α- и β-частицами. Порочность применения рентгена для всех видов излучения заключается в том, что биологический эффект при одинаковых ионизационных дозах неодинаков для различных видов излучения и зависит от плотности ионизации, издаваемой излучением. Например, для оценки биологического действия α-частиц по сравнению с рентгеновыми излучениями принимается коэфициент, равный 10; он установлен на основании экспериментальных данных. Однако этот коэфициент является усредненной величиной и колеблется в пределах от 4 до 20. Это различие происходит оттого,

что режим облучения при равной суммарной дозе для α-, β- и γ-излучений не одинаков. В связи с тем, что α- и β-излучения обладают небольшим пробегом, они не создают ионизацию во всей массе вещества, подвергающегося облучению. В то же время на пути α-частиц создается огромная плотность ионизации. В первом приближении биологическая активность β- и γ-излучений одинакова, однако, как отмечали многие исследователи, эффективность β-излучения несколько меньше, чем γ-излучения. Это обусловлено тем, что в отличие от γ-лучей при облучении β-частицами ионизация создается не во всем объеме облучаемого вещества.

Расчет дозы внутреннего облучения очень сложен [6]. В случае попадания радиоактивных веществ внутрь организма необходимо учитывать скорость поступления радиоактивного элемента в организм, уменьшение количества радиоизотопа, а следовательно, и создаваемой дозы излучения вследствие радиоактивного распада и выведения данного элемента из организма; распределение данного элемента между отдельными органами; микрораспределение в клетках и тканях организма; радиочувствительность отдельных тканей и клеток. Расчеты усложняются, когда в результате радиоактивного распада происходит образование новых радиоактивных элементов с другими химическими свойствами и энергией излучения. Так как за немногими исключениями радиоактивные элементы распределяются неравномерно, то расчет создаваемой внутренней дозы облучения производится для отдельных органов, при этом руководствуются экспериментальными данными о распределении и выведении радиоактивных элементов из организма. Хотя в общем рассчитанные таким путем предельно допустимые дозы внутреннего облучения могут быть приняты для различных органов и тканей, однако существуют довольно значительные отклонения. Так, например, половые клетки при непосредственном облучении обладают значительно большей чувствительностью, так же как и клетки центральной нервной системы. Некоторые ткани, наоборот, обладают высокой резистентностью, например, щитовидная железа или несколько в меньшей мере почки. Если известны данные о распределении и выведении, то можно приближенно определить дозу излучения, воздействию которого подвергается организм, и его отдельные части, и тем самым определить режим облуче-

ния. Для этой цели можно воспользоваться приближенной формулой, которая применима для оценки внутренней дозы β-излучателей [9]:

$$D = \frac{60\ Ead}{m} \cdot \frac{1}{T_\lambda + T_в} \cdot g_0,$$

где D — максимально допустимая доза в течение 24 часов; E — средняя энергия β-частиц в эв; m — вес органа, где сконцентрирован радиоактивный изотоп; d — количество радиоактивного вещества, попадающего в организм в течение суток; a — доля вдыхаемого или поглощаемого с пищей элемента (коэфициент перорального поглощения); g_0 — доля радиоактивного элемента, откладывающегося в данном органе; T_λ — период полураспада данного радиоактивного элемента; $T_в$ — период полувыведения данного радиоизотопа из органа.

Для короткоживущих элементов основную роль играет естественный распад; период полувыведения можно в этом случае не учитывать. Такие элементы, как Ru^{103}, Ru^{106}, Xe^{133}, Cs^{137}, сравнительно быстро выводятся из организма, гораздо скорее, нежели протекает их естественный распад, поэтому в формуле основную роль играет $T_в$, т. е. период полувыведения. Выведение актинидов, прочно связывающихся в костной ткани, протекает значительно медленнее. В случае плутония в среднем в день выводится 0,01% от количества, оставшегося в кости [119].

Определение констант накопления и усвоения производится на основании экспериментальных данных; они являются усредненными, не характеризующими вариационные разбросы. Значения, полученные при помощи расчетов, могут оказаться приближенно верными только тогда, когда радиоактивные элементы распределяются равномерно в данном органе. Однако в ряде случаев это распределение неравномерно. Например, Ra^{226}, Sr^{89}, Sr^{90}, Pu^{239}, Y^{91} накапливаются в костях; их биологический эффект должен быть одинаков, если накопившиеся в костях количества этих элементов создают одинаковую дозу. Однако это не так [119]. Общая токсичность для организма поглощенных радиоактивных элементов определяется не только их физическими свойствами, но и их распределением в организме [105]. Неоднократно отмечалось, что при попадании в организм двух изотопов с различным характером распределения токсическая доза оказывается

меньшей, чем та доза, которая необходима для воспроизведения того же эффекта при введении только одного из компонентов. Например, при введении в организм радиоактивного изотопа Au^{192} (накапливающегося в печени и селезенке) с фосфором P^{32} (накапливающимся в гемопоэтической системе) для получения токсического эффекта необходима почти в 1,5 раза меньшая доза, чем токсическая доза при введении их в организм в отдельности, когда токсический эффект обусловлен простой суммацией.

Интересные данные были получены для совместного действия коллоидного золота Au^{192} и P^{32} [105]; в табл. 17 приведена зависимость изменения смертности от введений Au^{192} и P^{32}.

Таблица 17

Смертность при совместном введении Au^{192} и P^{32}

Радиоизотоп	Количество введенного радиоизотопа, mCu	Количество животных в опыте	Смертность в опыте, %	Ожидаемая смертность, %
Au^{192}	2,2	20	0	
$Sr_3(P^{32}O_4)_2$	1,6	20	35	
Au^{192} (11μCu)+$Sr_3(PO_4)_2$	0,8	20	85	18
Au^{192}	2,6	15	40	
$Sr(PO_4)^2$	2	15	40	
Au (13μCu)+$Sr(PO_4)_2$	1	15	87	40
Au^{192}	30	12	8	
$Na_2HP^{32}O_4$	3,3	12	25	
Au (15μCu)+ +$Na_2HP^{32}O_4$	1,65	12	92	17

Золото накапливалось преимущественно в печени и селезенке. Фосфорнокислый стронций хотя и давался в виде коллоида, но это соединение быстро распадалось и он накапливался в костях, так же как и радиофосфор. В то же время при введении фосфора в виде коллоидальных растворов наблюдалась простая аддитивность (см. табл. 17). Общая токсичность поглощенных радиоактивных элементов определяется не только их физическими свойствами, но и распределением этих элементов в организме: например, 1 μ г радия (период полураспада 1622 года) и 1 μг плутония (период полураспада

24 000 лет) обладают почти одинаковой токсичностью, в то время как 1 μ г полония обладает токсичностью в 10 000 раз более высокой. Плутоний и радий имеют тенденцию накапливаться в костях; радий накапливается также в ретикуло-эндотелии. Большая токсичность полония определяется тем, что он накапливается как радиоколлоид в отдельных фагоцитирующих клетках и создает микроочаги с очень высокой плотностью излучения. Плутоний, в противоположность радию, накапливается не в известковой части кости, а в периосте и эндоосте и может бомбардировать α-частицами клетки костного мозга, которые больше защищены от излучений радия. Например, 20-дневная смертельная доза для плутония равна 2 100 μг на 1 кг веса, для радия — 1 320 μг на 50 кг веса, для полония — 0,0096 μг. Вообще говоря, токсичность полония в 49 раз, а плутония в 25 раз больше, чем токсичность радия. В абсолютных единицах токсичность для плутония равна $33 \cdot 10^6$ эрг на 1 кг веса, для радия — $928 \cdot 10^6$ эрг на 1 кг веса, для полония — $18 \cdot 10^6$ эрг на 1 кг веса.

Токсические дозы для этих элементов варьируют в довольно значительных пределах. Это обусловлено тем, что, накапливаясь в одном и том же органе и ткани, эти продукты распределены между различными гистологическими элементами и в силу этого их излучения локализуются на разных объектах. Это в особенности сказывается тогда, когда излучения сильно поглощаются средой и проникают всего на несколько микронов, как, например, α-частицы и мягкие β-частицы.

В ряде случаев приходится решать вопрос о создаваемой дозе при однократном попадании в организм значительного количества радиоактивных элементов. В тех случаях, когда происходит однократное попадание в организм заметного количества радиоизотопов, бо́льшая часть их выводится обычно сразу в течение 10—20 дней и в организме остается иногда незначительная часть порядка 10—20%. При этом чем большее количество радиоизотопов введено в организм, тем большее относительное количество выводится из организма. В этом случае поражение в основном зависит от начальной дозы, которую получает организм в течение первых дней. В тех случаях, когда радиоизотоп поступает непрерывно в незначительных количествах, биологическое действие зависит от непрерывного

равномерного излучения и выведение происходит по простому экспоненциальному закону:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{0,693\,C}{T_в},$$

где C — активность данного радиоактивного изотопа, содержащегося в органе, а $T_в$ — период полувыведения.

При учете биологического эффекта определяют обычно активность веществ на 1 г ткани различных органов. Однако эта оценка часто не позволяет учесть эффект, так как в биологическом действии играет существенную роль микрораспределение радиоактивных элементов в органах и тканях. Микрораспределение в органах определяется ауторадиографически. Срезы органов и тканей, содержащих радиоактивные элементы, накладывают на толстослойную фотопластинку и экспонируются в течение нескольких дней. Толстослойные фотопластинки впервые были применены Мысовским и Ждановым для регистрации ядерных частиц [58].

По направлению следов частиц в пластинке можно определить место локализации радиоактивных элементов. Этот метод очень удачно применяется для определения локализации α-частиц, попавших в организм. Обычно в этом случае применяются фотопластинки толщиной 25—50 μ. В меньшей степени этот метод применялся для определения следов β-частиц, так как фотометодом значительно труднее определить направление движения β-частиц. Фотометод впервые был применен Барановым — Кречмером [25] для обнаружения локализации α-излучающих элементов в листах Elodea. Зная время экспозиции по количеству следов и их длине, можно рассчитать дозу излучения, которой подвергаются данные клетки.

Тяжелые радиоактивные элементы накапливаются в тканях. На радиоаутографах они представляются в виде звездообразных скоплений [следы α-частиц исходят из одного центра (рис. 31)].

Такие скопления на фотопластинках получаются и при введении некоторых β-излучателей. Подобные скопления можно обнаружить в органах, богатых ретикуло-эндотелием (печень, селезенка). Только в редких случаях эти скопления являются коллоидальными частицами, так как они не проходят через нормально функционирующие мембраны и могут попадать в организм только через

поврежденные поверхности. Дисперсионный анализ показывает, что размеры этих частиц велики и значительно превышают максимально допустимые размеры для коллоидных частиц. Диаметр их доходит до 5 μ и во много раз превосходит те размеры, которые должно было бы иметь подобное скопление, если считать, что оно должно со-

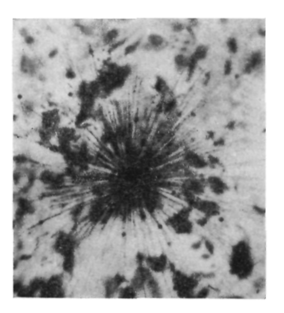


Рис. 31. Радиоавтограф макрофага, поглотившего RaTh.

стоять из атомов радиоактивного элемента. Эти скопления радиоактивных элементов образуются в результате фагоцитарной деятельности. Попадая в кровь в высокодисперсном состоянии, ионы радиоактивных, главным образом тяжелых, элементов вступают в комплексное соединение с белком, адсорбированным на поверхности эритроцитов. Эритроциты, на поверхности которых сорбированы атомы радиоактивных элементов, захватываются макрофагами и гистиоцитами печени и селезенки. Таким образом, крупные фагоцитирующие клетки накапливают радиоактивные элементы. При помощи радиоаутографического метода на

срезах тканей можно обнаружить скопление радиоактивных элементов и по количеству следов и времени экспозиции установить величину дозы, которая создается в самом макрофаге и в окружающих макрофаг клетках. При пробеге α-частиц, равном 30—60 μ, поражается 2—3 слоя клеток.

Мощность дозы в самом макрофаге, где находится центр излучения, может доходить до 30—40 г/день и вблизи него — до 5—10 г/день. Это явно не безопасная доза, особенно для α-излучений. Общий объем поражения не велик, но при этом происходит избирательное поражение ретикуло-эндотелия и, что особенно важно, лимфатических клеток. В результате в первую очередь погибает излучающий макрофаг; радиоактивный элемент, сцементированный коагулированной протоплазмой макрофага, или выбрасывается из печени в желчные протоки, или поступает в кровеносное русло, где он превращается в блуждающий облучатель. Из селезенки и лимфатических узлов их удаление затруднено. В силу своих геометрических размеров эти скопления не могут профильтровываться через нормально функционирующие органы выделения и задерживаются поэтому в организме. Уже после того, как практически закончилось выделение радиоактивных элементов с мочой и калом, в организме можно обнаружить эти скопления чаще всего в лимфатических узлах. При помощи радиоаутографического метода можно определить величину дозы, которая создается вокруг скопившихся радиоактивных элементов.

Способность образования скоплений присуща группе тяжелых элементов, накапливающихся в печени. К ним относится полоний, торий, плутоний, америций, кюрий, а из β-излучателей церий и лантан. Способность к вторичному агрегированию усиливает токсические свойства радиоактивных элементов. Сильнее всего эта способность выражена у полония, который избирательно накапливается в печени и селезенке и поражает ее. Он является в силу этого наиболее токсическим радиоэлементом.

В литературе имеются исследования, которые показывают, что радиоактивные элементы, введенные в организм в коллоидальной форме, оказываются гораздо более токсичными, чем эти же элементы в ионном состоянии. Это явление было установлено, например, для коллоидного серебра.

Распределение в организме и действие биологически наиболее активных радиоизотопов

Плутоний [119, 71, 120]

Биологически важным является Pu^{239}; его период полураспада равен $2,4 \cdot 10^4$ лет. Он образуется в ядерных реакторах; его способность к делению под действием нейтронов используется в атомной бомбе. В природе плутоний имеется в ничтожных количествах. Он испускает α-частицы с энергией 5,15 *Мэв. При попадании в организм* подавляющее количество плутония поглощается печенью и скелетом, особенно растущими костями [119], поэтому в скелете у молодых животных его больше, чем у старых. В скелете плутоний удерживается очень прочно и выделяется очень медленно; из печени он выделяется значительно быстрее [12]. Локализуется он в противоположность элементам второй группы не в минеральной части костной ткани, а в кожных клетках в области эндооста и периоста. В табл. 18 приведены данные распределения

Таблица 18

Содержание плутония в печени и скелете после введения под кожу плутониевой проволоки

Время после введения плутония, дни	Скелет		Печень	
	количество отложившегося плутония, μг/г	относительная доза, создаваемая в данном органе, %	количество отложившегося плутония, μг/г	относительная доза, создаваемая в данном органе, %
Кролики				
260	0,002	37,06	0,01	62,58
340	0,009	40,09	0,051	59,55
516	0,003	62,30	0,008	36,74
623	0,005	30,32	0,051	68,99
710	0,018	38,77	0,125	52,47
738	0,007	52,64	0,027	2,54
1 048	0,007	95,43	0,003	2,54
Крысы				
356	0,109	77,09	0,027	0,25
484	0,87	78,39	0,007	1,80
580	0,028	98,57	0,005	5,71

плутония в костной ткани и печени при введении кроликам и крысам подкожно металлического плутония.

Выводится плутоний гла́вным образом через пищеварительный тракт, так как в ионнодисперсном состоянии он содержится в организме в незначительном количестве. Бо́льшая часть его комплексируется с белками и сорбируется на поверхности форменных элементов. Выведение идет главным образом через желчные пути. При установившемся равновесии через 300 дней после введения из организма крыс выделяется 0,014% введенного количества с мочой и 0,22% через пищеварительный тракт.

Химически плутоний может быть трех-, четырех- и шестивалентным. Попадая в организм в соединениях с различной валентностью, плутоний ведет себя одинаково; некоторое различие отмечается только в первые дни. Поступает плутоний в организм через легкие и пищеварительный тракт. Резорбируется он из пищеварительного тракта в незначительных количествах (всего 0,01%). Из легких плутоний резорбируется почти полностью. Период его биологического полураспада зависит только от выведения и составляет примерно 2 года. После костной ткани наибольшее накопление его было обнаружено в селезенке, печени и почках [100]. Однако доза излучения в этих органах в 4—15 раз меньше, чем в костной ткани (табл. 19).

Таблица 19

Относительная доза (в процентах), создаваемая в различных органах трехвалентным плутонием при введении его внутримышечно крысам в количестве 20 μCu

Орган	Время после введения			
	4-й день	16-й день	64-й день	253-й день
Легкие	0,04	0,05	0,05	0,05
Селезенка	0,13	0,15	0,4	0,42
Кровь	0,04	0,02	0,01	—
Печень	0,14	0,14	0,3	0,12
Мозг	0,01	0,01	0,01	0,01
Скелет	0,64	1,13	2,09	1,97
Почки	0,18	0,07	0,19	0,17
Кожа	0,03	0,03	0,02	0,01

Некоторые исследователи указывают, что при резорбции из пищеварительного тракта плутоний накапливается почти исключительно в скелете, где концентрируется до 80% попавшего в организм плутония и не более 7% попадает в печень, в то время как при внутривенном введении

соотношение в содержании в костях и печени меньше. Путь введения никакого значения не имеет, все эти различия зависят от скорости поступления элемента в организм.

В скелете плутоний удерживается очень прочно и выделяется в очень незначительных количествах; из печени выделение идет несколько быстрее. В связи с тем, что плутоний медленно выделяется из костной ткани и из организма, практически важно ускорить его выделение и этим снизить дозу излучения.

Некоторые исследователи пытались ускорить выведение плутония из организма путем замещения его цирконием, который имеет сходные химические свойства. В этих целях применялась лимоннокислая соль циркония [32]. Первая работа по этому вопросу создала большие иллюзии, так как сообщалось, что после введения в организм лимоннокислого циркония выведение плутония увеличилось в несколько раз. Последующие исследования показали [125], что лимоннокислый цирконий может уменьшить поступление плутония в костную ткань в 5—6 раз тогда, когда он вводился в организм сразу же после введения плутония. Общее выделение при этом не увеличивалось, так как возрастало поглощение его мягкими тканями. Удалить его из мягких тканей, конечно, легче. После того как плутоний фиксировался в клетках костной ткани, введение лимоннокислого циркония оказывается совершенно неэффективным; плутоний не выводится и не перераспределяется.

Полоний

Полоний является одним из радиоактивных элементов, биологическое действие которого больше всего изучено [119]. Его период полураспада равен 138 дням. Кроме короткоживущего изотопа, имеется еще один изотоп Po^{208} с периодом полураспада 3 года. Этот элемент является практически чистым α-излучателем (Po^{210} испускает γ-лучи с энергией 0,773 Мэв, интенсивность которых очень мала). Продуктом распада Po^{208} является стабильный свинец. Энергия α-частиц Po^{210} равна 5,3 Мэв, а Po^{208}—5,14 Мэв.

По своим химическим свойствам полоний близок к теллуру и висмуту; он дает растворимые соединения только в сильно кислой и щелочной среде. При нейтральной, слабо щелочной и слабо кислой реакции полоний присутствует в виде гидрата окиси и дает коллоидные растворы;

он легко комплексируется с белками. Вес 1 Cu полония равен 0,00024 г. Смертельная 20—50-дневная доза для млекопитающих составляет всего 10 μ Cu на 1 кг веса.

Распределение полония в организме связано с его физико-химическими свойствами. Лакассань и сотрудники [75, 76, 130] изучили в основных чертах распределение полония в организме при введении его внутривенно и подкожно. Они установили, что полоний концентрируется в ретикуло-эндотелиальной системе, что соответствует действительности; однако они пришли к неправильному выводу, что полоний выделяется преимущественно почками. Детальные исследования, проведенные в последнее десятилетие, значительно уточнили вопрос о выведении и распределении полония. Характер распределения в известной мере зависит, конечно, как уже указывалось выше, от количества попавшего в организм полония. При не очень высоких концентрациях полоний накапливается в селезенке, почке, лимфатических узлах, печени; при попадании с пылью он задерживается в значительных количествах в легких. В противоположность плутонию он в незначительном количестве накапливается в костях и мышцах. В центральной нервной системе полоний обнаруживается только в виде следов и часто его нельзя обнаружить там при довольно высоком содержании в организме. Относительная концентрация полония в различных органах приведена в табл. 20.

Таблица 20

Относительная доза излучения (в процентах), создаваемая в различных органах при интравенозном введении полония крысам

Время после введения, дни	Мозг	Селезенка	Почки	Лимфатические узлы	Клетки крови	Печень	Кости	Мышцы
1	0,01	5,2	3,6	3,8	2,4	1,6	0,5	0,2
10	0,04	9,5	4,5	5,2	1,3	1,4	0,6	0,2
50	0,04	2,2	3,4	1,7	1,7	0,5	0,3	0,1
300	0,02	0,26	0,06	0,04	0,01	0,03	0,02	0,02

Абсолютное распределение дозы по органам приводится в табл. 21.

Характер введения и количество попавшего в организм полония изменяют характер распределения. При хрони-

Активность полония в μCu/г, накопившегося в различных органах после внутривенного введения в организм 100 μCu на 1 кг веса

Время после введения, дни	Мозг	Селезенка	Почки	Клетки крови	Печень	Мышцы
1	0,003	3,5	6,5	11,5	17	14
10	0,001	3,9	6,3	5	11	13,8
50	0,001	1	5,8	8	1	10
300	0,001	0,05	0,2	1	0,4	0,7

ческом поступлении в организм малых количеств относительное содержание полония в крови, мышцах, костях уменьшается, а в почках увеличивается.

Большую роль в биологическом действии полония играет его микрораспределение, так же как и при действии других тяжелых радиоизотопов. Как показывают радиоаутограммы, полоний распределяется очень неравномерно в печени, селезенке, лимфатических узлах. Его можно обнаружить преимущественно в крупных фагоцитирующих клетках — макрофагах и гистиоцитах. Накапливается полоний в этих клетках в довольно значительном количестве, и они являются центрами излучения α-частиц. Последние проникают в ткани на расстояние до 25 μ и поражают окружающие макрофаг клетки. В микрозоне такого макрофага или гистиоцита создается интенсивность облучения, значительно превышающая те общие дозы облучения, которые рассчитываются из общего содержания элемента на орган.

Эти скопления полония образуются вследствие того, что клетки, выполняя свою биологическую функцию, фагоцитируют погибающие клетки крови, на которых сорбируется полоний. Вследствие большого накопления и значительной ионизации макрофаги погибают и выбрасываются в кровяное русло. Обнаруживаемые в крови при отравлении полонием «коллоидные частицы» являются остатками погибших макрофагов. В начальных стадиях отравления этих частиц нет; они появляются позже. В плазме крови полоний находится в двух состояниях: в ионнодисперсном в виде солей органических кислот и в виде соединений с белком неспособных к диф-

фузии; эта вторая фракция фагоцитируется клетками ретикулоэндотелия. Эти две фракции легко диференцировать при ультрафильтрации плазмы крови через мелкопористые коллоидные фильтры. В большинстве случаев количество способного диффундировать полония больше, чем неспособного к диффузии. Способный к диффузии полоний выделяется почками, потовыми железами, волосами и пищеварительными железами. При прохождении через выделительные пути происходит частичный распад комплексов, и полоний сорбируется тканями выделительных органов, задерживаясь там на более длительные сроки; при этом клетки выделительных органов могут подвергнуться воздействию большой дозы излучения.

Бо́льшая часть полония связана высокомолекулярными соединениями, поэтому он не может выделяться обычными путями, так как крупные частицы не могут проникать через мембрану и стенки капилляров. Эта фракция выделяется через печень. Обычно при попадании малых количеств полония в организм с мочой, по́том и слюной выделяется в 2—3 раза меньше, чем через пищеварительный тракт.

Общее снижение внутренней дозы облучения происходит за счет выведения и снижения активности в результате распада, так как период полураспада полония равен всего 138 дням; в опытах на крысах было установлено, что доза уменьшается на 65—68% за счет выведения полония кишечником, на 10% — за счет выведения его с мочой и на 20—21% — за счет уменьшения активности вследствие распада. При введении больших количеств полония увеличивается его выведение с мочой. Важными путями выделения являются кожные железы и волосы. Полоний очень интенсивно накапливается в волосяных луковицах и по мере роста волос втягивается в сердцевинную часть волос, где его излучение становится неэффективным. Выделяется также полоний слюнными железами. Поскольку он плохо резорбируется из пищеварительного тракта, этот путь выделения также способствует удалению полония из организма. Обычно после внутривенозного введения полония его выделение вначале протекает очень интенсивно, но быстро замедляется; через 300 дней в организме остается 5—6% от первоначально введенного количества. Параллельно с уменьшением количества полония в тканях уменьшается его содержание в крови.

В эксперименте при попадании полония в легкие часть его быстро поступает в организм; уже через несколько минут он обнаруживается в крови. Однако некоторая часть его поглощается макрофагами в легочной ткани и задерживается там на более длительный срок. В литературе имеются некоторые материалы по распределению и выделению полония человеком. Эти данные получены при применении полония с терапевтической целью, при общей лимфосаркоме и при острой лимфатической лейкемии и миэлоидной лейкемии. В этом случае в организм человека вводилось от 0,13 до 0,3 μCi полония на 1 кг веса.

Довольно удачные результаты были получены при удалении из организма животных тяжелых элементов путем введения солей органических кислот, которые переводят полоний в растворимое состояние. Наиболее эффективным оказался бикарбонат натрия. Этот комплексообразователь дает положительные результаты, он захватывает радиоактивные элементы, циркулирующие в крови. Повидимому, естественное выделение радиоэлементов из организма происходит при участии бикарбоната, содержащегося в крови. Так как в крови всегда происходит комплексирование металлов с протеинами, образовавшийся комплекс, являющийся большой молекулой, не проходит через мембраны и поэтому с трудом выделяется из организма. В крови образование протеинового и бикарбонатного комплексов является реакцией контролирующей, и ее выход зависит от концентрации комплексообразователей. Поэтому увеличение концентрации бикарбоната увеличивает вероятность его комплексирования, а также выделения активных веществ.

Положительной стороной этого комплексообразователя является то, что он может в течение длительных сроков вводиться в организм; отрицательной — что при подкислении среды этот комплекс разлагается и отдает захваченный им элемент. Это происходит при попадании комплекса в почки, где, в зависимости от степени подкисления, происходит его распад и связывание элементов с белками, что приводит к откладыванию радиоактивных элементов в тканях почек. В последнее время было привлечено внимание к группе соединений, которые содержат сульфгидрильную группу, таким, как 2,3-димеркаптопропанол (БАЛ антилюизит). Как известно, металлы хорошо схватываются этим соединением. Это свойство указанного

соединения было использовано при применении его как противоядия при отравлении люизитом. Установлено [71], что при введении 2,3-димеркаптопропанола животным, отравленным полонием, существенно увеличивается общее выведение полония из организма и, кроме того, происходит его перераспределение: из костного мозга, селезенки и семенников он переходит в мышечную ткань. При этом было отмечено, что выживаемость животных повысилась, в то время как контрольные животные погибали в течение 18—22 дней, а подопытные, которым БАЛ вводился 9 раз в течение 3 дней в количестве 0,04 мл на 10% раствора, погибали в течение 35—250 дней. В большинстве случаев оценка действия препаратов производится в условиях, когда радиоактивный элемент находится в значительном количестве в крови и еще не наступило равновесие. Это сильно усложняет картину; хороший комплексообразователь или другое мероприятие могут дать плохие результаты на фоне естественного сильного выделения.

Радий

В литературе имеется довольно обширный материал по накоплению и выделению радия из организма человека и животных. При распаде радия образуются короткоживущие элементы, которые излучают α-, β- и γ-лучи различных энергий. Наибольшей биологической эффективностью обладают α-частицы.

Радий принадлежит ко второй группе элементов в таблице Менделеева; его свойства близки к свойствам кальция, вследствие этого радий вступает в конкурентные отношения с кальцием и может вытеснять его из ряда соединений. В силу своих химических свойств радий накапливается преимущественно в костной ткани. В остальных тканях количество его невелико и в сумме не превышает 1% (табл. 22, 23).

Скорость связывания радия в костной ткани невелика: она больше, когда кости растут, или происходит их регенерация. В тех случаях, когда в организм введено большое количество радия, которое сразу не может вступить в соединение с элементами костной ткани, он довольно быстро выводится из организма через почки и пищеварительный тракт. Этими двумя путями выводятся почти одинаковые количества.

Таблица 22

Распределение радия в организме, введенного внутривенно. Количество скопившегося радия выражается в относительной дозе (в процентах), создаваемой в данном органе

Время после введения, дни	Кости	Селезенка	Печень	Мозг	Мышцы	Клетки крови	Почки
1	1,8	0,048	0,005	0,02	0,007		0,015
10	2,5	0,005	0,0003	0,007	0,007	0,0005	0,004
50	1,09	0,005	0,003	0,0018	0,004		
250	1,54	0,002					

Таблица 23

Распределение радия в органах после введения внутривенно крысам хлористого радия. Количество накопившегося радия выражается в относительной дозе (в процентах), создаваемой в данном органе

Время после введения, дни	Скелет	Желудок	Мышцы	Кожа
1	48	4,7	0,82	0,63
10	58	0,07		0,1
50	30	0,02	0,5	0,048

В первые часы после попадания радия в организм его можно обнаружить в различных мягких тканях, особенно в печени и легких, однако он вскоре оттуда выводится. Экспериментально установлено, что через 2 недели в организме остается не более 10% от введенного количества; оставшийся радий прочно связан в костной ткани и выделяется оттуда с трудом. При медленном поступлении радия в организм малыми дозами он связывается значительно сильнее (30—40%). Распределение радия в различных частях скелета неодинаково. Больше всего радия накапливается в мандибуле и эпифизе — 2,5% от введенного количества, в зубах крыс накапливается до 3%, в метафизе — до 2,5%, в позвонках — 1,2% и в трабекулах — 1,4%. Радий в первые дни после попадания в организм выводится быстро с мочой и затем скорость его выведения

Таблица 24

Выведение радия из организма крысы при введении внутривенно 10 μCi

Время после введения, дни	10—40	40—80	80—160	160—200
Количество выведенного радия, %. . .	0,5—15 0,5—0,05	0,02—0,005	0,02—0,01	0,01—0,005

уменьшается (табл. 24). Такое же количество выделяется и через кишечник.

На основании сопоставления большого количества данных принято считать, что ежедневно выделяется 0,005% от общего количества радия, содержащегося в организме. Так как радий накапливается преимущественно в неорганической части костной ткани и располагается в толще ее, то клетки в известной мере значительно меньше подвержены воздействию α-частиц; на долю клеток приходится незначительная часть того излучения от общей создаваемой дозы в тканях, поэтому при одной и той же активности радий оказывается менее токсичным, чем плутоний.

Стронций [28, 29, 125]

Биологически важное значение имеет Sr^{89} (период полураспада 54,5 дня) и Sr^{90} (период полураспада 25 лет). Оба они являются чистыми β-излучателями; максимальная энергия β-частиц равна 1,50 и 0,61 Мэв соответственно. При распаде стронция образуется радиоактивный иттрий.

В продуктах деления урана содержится относительно большое количество стронция. Принадлежность его ко второй группе периодической системы определяет его поведение в организме. Он ведет себя так же, как кальций, и может заменять его. Поэтому стронций накапливается преимущественно в костной ткани [29]. Авторадиографические исследования показали, что стронций концентрируется в области эпифиза и феморального кортекса, в неорганической части трабекул, куда он попадает в результате ионного обмена или включается в процесс костеобразования в растущих костях, вступая в конкурент-

ные отношения с кальцием. Рентгенографическое изучение костной золы крыс, которым вводился несколько раз хлористый стронций, показали, что стронций входит в состав внутренней структуры неорганических солевых кристаллов.

Именно в силу этого стронций принадлежит к наиболее токсическим радиоизотопам.

Фиксируясь прочно в костной ткани, так же как и радий, который принадлежит к этой группе, стронций очень медленно выделяется из организма. После введения стронция по мере фиксации его костями выделение его из организма быстро замедляется и при наличии его только в костях выделение не превышает 0,02% в день от содержащегося количества в костной ткани. Дочерний иттрий задерживается тоже в костной ткани, но только в костных клетках. Обладая довольно проникающей β-радиацией, стронций, фиксированный в костной неорганической части, облучая непрерывно клеточные элементы, вызывает злокачественный рост их. Как правило, некоторое количество нерадиоактивного стронция входит в состав костной ткани [30] в количестве 0,01—0,1% на 1 г костной ткани. Попадая в жидкости организма, стронций в порядке ионного обмена замещает кальций. Эффект ионного обмена кальция на стронций можно наблюдать на опытах in vitro с костными порошками. При введении 35 μCu на 1 кг веса около 70% стронция в течение 1—3 часов фиксируется в костной ткани, откуда он очень медленно выделяется, в особенности у молодых животных, у которых кости еще растут [125].

В противоположность тяжелым радиоактивным элементам стронций выделяется главным образом через почки, пищеварительные и потовые железы приблизительно в равном количестве. Для выведения из костной ткани Sr^{89} и других остеотропных элементов было предложено нарушить кальциевый обмен путем введения гормона паращитовидных желез, который вызывает мобилизацию кальция из костей и повышает его концентрацию в крови. Однако современные исследования поставили под сомнение эффективность этого метода. Например, при введении крысам 500 единиц паратиреоидного гормона Хансона, которые получили предварительно за 24 часа 15 μCu стронция, не ускорялось выведение стронция. В то же время введение паратиреокрина за 24 часа до

введения стронция в организм заметно задерживало его фиксацию в костной ткани и выведение его несколько повышалось. Введение паратиреокрина оказывает влияние только при предварительном введении. Более определенно установлено, что после этого воздействия возрастает количество радиоактивных продуктов в крови, но они не выделяются наружу и снова сорбируются тканями. Применение комплексообразователей, которые могли бы связать их в крови и не допустить обратного поглощения костной тканью, могло бы дать, повидимому, больший положительный эффект [32].

Основным условием для ускорения выделения стронция является необходимость снижения уровня кальция в крови. В ряде исследований отмечается, что любые мероприятия по ускорению выведения идут успешнее, если их проводить на фоне диэты с уменьшенным количеством кальция. Данные по выведению стронция и других остеотропных элементов ясно показывают, что фиксация на фоне пониженного уровня кальция в первые моменты после введения протекает очень быстро, но после этого происходит быстрая отдача. Это объясняется тем, что поверхностные слои, содержащие кальций в порядке изотопного обмена, быстро обмениваются на стронций, однако вследствие развития распада (в первую очередь в поверхностных слоях) стронций вместе с кальцием освобождается и переходит в растворимое состояние, не успевая перейти в прочное соединение в кристаллической структуре. Введение витамина D сразу же задерживает процесс выведения [29].

Это необходимо учитывать при выведении остеотропных элементов из организма и временно создавать D-авитаминоз.

Иттрий

Биологическое значение имеет Y^{90} (период полураспада 60 часов), который является дочерним элементом Sr^{90}, а также Y^{91}; максимальная энергия β-частиц Y^{91} равна 1,5 Мэв, а период полураспада — 57 дней. Иттрий прочно фиксируется костной тканью. Если иттрий образуется из Sr^{90}, который входит в состав неорганических кристаллов, то он остается фиксированным в том же кристаллите. Изотоп Y^{91}, образующийся в процессе деления урана в довольно значительных количествах, при попада-

нии в организм фиксируется в костной ткани значительно быстрее, чем, например, плутоний.

В костной ткани накапливается 45—65% введенного количества иттрия.

Таблица 25

Ускорение выведения Y^{91} после введения ЕДТА Na и Ca. Крысам введено 25 μCu Y^{91} за 2 недели до введения ЕДТА Na и Ca

Относительные количества отложившегося Y^{91} в скелете, %		Количество выделившегося Y^{91} через 2 недели после ежедневного введения ЕДТА, %	
контрольные животные	подопытные животные	контрольные животные	подопытные животные
58,7	48,1	4,8	14,4
66,7	50,7	4,0	14,2
61,4	45,4	6,1	16,6
53,4	53,4	4,5	16,3
61,4	50,7	6,2	15,5
69,4	45,4	4,6	17,3
64,1	40,0	3,7	18,0
61,4	48,1	3,7	24,3
Среднее значение 62,2	47,8	4,5	17,2

Иттрий удаляется из организма легче, чем стронций и плутоний, так как он не проникает глубоко и находится на поверхности трабекул. Аналогично иттрию ведут себя церий и цирконий. Для удаления иттрия была предложена натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЕДТА) [131].

В этом соединении легко происходит замещение натрия на иттрий. Оно оказалось эффективным при выведении иттрия и совершенно неэффективным при выведении стронция. Предлагается последовательно вводить натриевую и кальциевую соль этого соединения (см. табл. 25) [131].

Конечно, нельзя не учитывать того, что, хотя иттрий является остеотропным элементом, через 2 недели еще заметные количества его содержатся в мягких тканях и он еще недостаточно прочно фиксирован костной тканью.

В табл. 26 приведены данные такого же опыта, при котором ЕДТА вводился дважды в день с целью увеличения скорости его выведения.

Таблица 26

Ускорение выведения Y^{91} после введения ЕДТА два раза в день

Количество отложившегося Y^{91} в скелете, %		Количество выделившегося Y^{91} в течение 2 недель после введения, %		Количество отложившегося Y^{91} в печени, %	
подопытные животные	контрольные животные	подопытные животные	контрольные животные	подопытные животные	контрольные животные
56,6	32,6	3,96	10,6	1,49	0,14
46,7	33,1	3,15	10,8	1,66	0,65
53,7	29,9	2,56	9,8	2,07	0,31
58,2	47,3	3,6	14,7	0,84	0,75
63,0	40,9	2,56	22,7	1,57	0,44
62,4	40,3	3,8	17,8	1,13	0,53
60,9	39,5	3,7	18,2	1,52	0,40
49,7	45,1	4,6	21,5	1,97	0,26
Среднее значение 55,8	39,4	3,6	16,2	1,47	0,4

Таким образом, увеличение дозы комплексообразователя не вызывает ускорения выведения. Механизм выведения иттрия из организма в присутствии ЕДТА можно представить себе следующим образом. При введении натриевой соли натрий вытесняется из соединения ионами кальция, присутствующими в крови. В результате концентрация кальция в крови снижается. Это приводит к тому, что происходит мобилизация его из костной ткани: кальций и иттрий выходят из костей. Кальций вытесняется иттрием из кальциевой соли ЕДТА (это установлено в опытах in vitro), при этом растворимая соль иттрия ЕДТА не может обратно резорбироваться костной тканью.

Представляет, конечно, практический интерес не только выведение уже фиксированных в организме радиоэлементов, но и предупреждение их отложения в организме [108, 131]. Большинство мероприятий, предложенных для выведения радиоактивных элементов из организма, оказывает более сильный эффект, если он вводится перед поступлением радиоактивного элемента в организм или одновре-

менно с ним. При применении, например, ЕДТА до введения иттрия происходит значительное уменьшение его содержания в костной ткани (табл. 27).

Таблица 27

Ускорение выведения Y^{91} при введении ЕДТА за 1 час до поступления иттрия в организм

Количество отложившегося Y^{91} в скелете, %		Количество выделившегося Y^{91} из организма, %	
контрольные животные	подопытные животные	контрольные животные	подопытные животные
59,5	3,7	23,6	93,4
61,1	4,5	22,3	93,4
62,5	4,0	24,4	93,6
61,9	4,0	22,8	95,4
47,5	3,7	27,5	92,8
45,1	3,5	26,1	93,1
63,0	4,0	25,9	94,6
54,7	4,0	26,0	89,0
62,5	3,7	28,0	92,8
62,2	4,0	26,8	91,8

Углерод

Радиоизотоп углерода C^{14} испускает β-частицы с энергией 0,155 Мэв. Период полураспада — 5 600 лет. При попадании в организм в виде карбоната и бикарбоната

Таблица 28

Относительное распределение (в процентах) C^{14} в различных органах

Орган	Через 4 месяца после введения	Через 8 месяцев после введения
Селезенка	0,02	0,02
Печень	0,15	0,14
Почки	0,03	0,06
Легкие	0,05	0,03
Мозг	0,14	0,03
Мышцы	0,32	1,04
Кожа и волосы	0,53	0,45
Скелет	2,93	6,03

C^{14} фиксируется в костной ткани. Например, при введении мышам 18 μCu $NaHC^{14}O_3$ в течение первых суток в костной ткани создается доза, равная 0,07 г. В течение 2—4 недель после введения доза уменьшается до 0,008 г. Учитывая малую проникающую способность β-частиц C^{14}, следует считать, что доза, создаваемая в объеме, который подвержен облучению, составляет в среднем 0,16—0,04 г, начиная со второй недели после введения до 6 месяцев.

В табл. 28 приведены данные о распределении C^{14} в различных органах через 4 и 8 месяцев после введения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что радиоактивные излучения оказывают значительно большее биологическое действие, чем другие виды излучений (световое, тепловое).

Особенность поражения радиоактивными излучениями определяется их высокой химической активностью, в результате которой в биосубстрате происходят глубокие молекулярные превращения.

Характер протекания лучевого поражения во времени позволяет заключить, что в результате облучения в биосубстрате возникают химические реакции, развивающиеся в дальнейшем с самоускорением подобно автокаталитическим реакциям.

Эти реакции определяют ход развития и этапы лучевого поражения, причем степень биологического действия зависит от величины поглощенной энергии. Существенно при этом, что количество поглощенной энергии, которое оказывает сильное и даже губительное действие, ничтожно мало (см. стр. 15), а объем физико-химических изменений, вызываемых этой энергией, очень незначителен.

На первом этапе воздействия радиоактивные излучения вызывают химические изменения в биосубстрате. В этом процессе решающую роль играет первичная ионизация воды, в которой происходит образование химически очень активных радикалов, причем время жизни радикалов измеряется миллионными долями секунды. Убедительным доказательством того, что в начальной фазе биологическое действие обусловлено в основном ионизацией воды, а не прямым действием излучения на молекулы биосубстрата, является тот факт, что доза излучения, вызывающая биологический эффект, резко возрастает с уменьшением количества воды в клетках. В связи с этим лишен смысла поднимаемый иногда вопрос о прямом и непрямом действии. Прямое действие возможно только там, где

нет воды, т. е. на сухих объектах; однако нельзя забывать, что в высушенных биологических объектах все же имеется вода. С теоретической и практической точки зрения существенным является то, что на процесс образования радикалов в водной фазе можно оказать влияние, уменьшив количество активных радикалов; этим ослабляется развитие последующих химических реакций. Установлено, что снижение концентрации кислорода в клетках и тканях повышает процент их выживаемости.

В то же время известно, что отсутствие кислорода в воде снижает образование перекисных соединений (см. стр. 36) в тех случаях, когда плотность ионизации не слишком велика.

В настоящее время в литературе описано много самых различных соединений: цистеин, меркаптаны, глюкоза, морфин, азид натрия и др. (см. стр. 41), которые оказывают профилактическое действие, т. е. влияют на первичный процесс образования радикалов.

Некоторые из них несомненно являются антиокислителями и способствуют снижению уровня кислорода в тканях, например, превращая гемоглобин в метгемоглобин. Поэтому их действие непосредственно связано с эффектами, обусловленными недостатком кислорода.

Ряд других веществ по своим химическим свойствам как будто не являются антиокислителями, однако они оказывают аналогичное действие. Возможно все же, что их действие также связано с изменением баланса кислорода в тканях различными косвенными путями. Это подтверждается тем фактом, что при снижении уровня кислорода, а также при воздействии излучения, создающем большую плотность ионизации (α-частицы), вышеуказанные соединения не дают профилактического эффекта.

Все профилактические средства действуют только в момент облучения и оказываются совершенно неэффективными после него; это свидетельствует о том, что они влияют на процесс образования радикалов. Знание механизма действия различных веществ, конечно, значительно облегчило бы изыскание профилактических противолучевых средств для практических целей.

Именно в связи с этим механизм первичной реакции и образования радикалов заслуживает пристального внимания. С одной стороны, кажется, что все профилактические средства вызывают уменьшение количества активных

радикалов, а следовательно, и развитие дальнейших химических реакций; с другой стороны, возможно, что механизм размена энергии в тканях другой. Электроны, испускаемые под влиянием излучения из молекул воды, непосредственно передают энергию молекулам биосубстрата, так же как и при явлениях флуоресценции. Это предположение подтверждают экспериментальные данные (см. стр. 14).

С этой точки зрения профилактические средства должны являться тушителями, т. е. перехватывать электроны, и этим ослаблять биологический эффект. Пока непосредственных данных о таких профилактических средствах не имеется.

Второй существенной фазой в развитии поражения при облучении является реакция, возникающая в молекулах биосубстрата. Это та реакция, которая развивается в течение так называемого инкубационного периода, именуемого в клинике лучевого поражения «периодом мнимого благополучия».

Если скорость первичной реакции (размена энергии) не зависит от дозы и температуры, то скорость вторичной реакции инкубационного периода и продолжительность инкубационного периода уменьшаются с увеличением дозы излучения.

Развитие этой реакции, при которой не удается уловить изменения, определяет динамический ход развития поражения. Эта реакция развивается в результате того, что при взаимодействии радикалов воды или непосредственно электронов, вырываемых из атомов водорода или кислорода, в биосубстрате образуются энергетически очень активные молекулы и атомы, которые служат центрами новой цепной реакции, развивающейся с самоускорением. Так же как и первичная реакция размена энергии, эта реакция инкубационного периода наблюдается у всех организмов вплоть до растений; она является общебиологической реакцией на ионизирующие излучения.

Экспериментальные данные говорят о том, что скорость этой реакции зависит не от интенсивности обмена, а только от температуры. Однако еще нельзя считать полностью доказанным, что скорость этой реакции не зависит от обмена веществ. Наряду с физико-химическими данными, эта универсальность инкубационной реакции свидетельст-

вует о том, что она развивается во всех основных структурных элементах как наиболее простых, так и специализированных клеток. Количество превращенных молекул и размеры повреждения в течение инкубационного периода *настолько ничтожны, что не могут оказать влияния на* обмен веществ в клетках; концентрация продуктов, образующихся в ходе этой реакции, лежит ниже порога возбуждения, а рецепторная система совершенно не сигнализирует нервным центрам о тех изменениях, которые происходят в этот период.

Химические изменения и концентрация новых продуктов, образующихся при этих реакциях, лежат вне возможностей самых чувствительных аналитических реакций. *Однако на основании кинетических закономерностей развития* лучевого поражения можно твердо сказать, что эта реакция инкубационного периода развивается с самоускорением и обнаруживает признаки того, что она развивается по цепному механизму.

Согласно теории цепных реакций, протекающих с самоускорением, независимо от их природы, подобные реакции развиваются только в том случае, если в результате начальной активации образуются молекулы и атомы с большой *энергией, которые в ходе реакции регенерируют* и размножаются, т. е. если в ходе реакции образуются активные промежуточные соединения, количество которых нарастает во времени. Есть основания считать, что при развитии поражения образуются активные продукты (их нельзя смешивать с токсическими веществами). О наличии таких активных продуктов говорят наблюдения, показывающие, что клетки, поставленные в условия, при которых может происходить интенсивная диффузия продуктов во внешнюю среду, оказываются очень радиорезистентными. Исследования радиорезистентности тканевых культур показывают, что активные вещества промежуточного характера могут диффундировать из тканей наружу, причем размеры поражения уменьшаются; однако эти вещества не обладают токсическими свойствами. Эти низкомолекулярные, способные к диффузии продукты являются только одним из компонентов реакции, удаление которого приводит к ее ослаблению и прекращению реакции. Другие компоненты реакции находятся в фиксированном недиффузибельном состоянии в клетках и дают токсический эффект только в сочетании с первыми.

В настоящее время удается обнаружить такие активные продукты в тканях, которые могут вызвать такого же характера цепную реакцию (гемолитический фактор). Есть основания полагать, что эта цепная реакция развивается в липопротеиновой фазе клеточных структур и приводит, в конце концов, к разрушению фазовых границ, что оказывает губительное действие на элементарные жизненные процессы.

Возможно также, что те активные высокомолекулярные недиффузибельные продукты, которые образуются в тканях при облучении и являются продуктами цепной реакции, обладают видовой специфичностью.

Попытки обнаружить какой-то первичный токсин, образующийся при облучении и вызывающий лучевое поражение, являются, конечно, бесплодными. Поражения, возникающие в тканях и клетках («токсичность»), являются результатом развития сложной реакции, которая распространяется в протоплазме. Именно как распространение реакции, а не как диффузию токсических факторов следует рассматривать результаты опытов Дюри и др., в которых облученные элементы клеток приводились в контакт с необлученными. Когда количество продуктов и размеры разрушения в результате развития этой реакции достигают концентрации, соответствующей порогу чувствительности рецепторных механизмов, начинается третья фаза развития поражения (критическая фаза), т. е. развивается процесс возбуждения. Этот критический момент имеет большое значение для понимания лучевого поражения, так как он стоит на грани между первичными реакциями и фазой явного заболевания. К сожалению, эта критическая фаза и роль интерорецепции в ней фактически не изучены. После этой фазы поражение принимает выраженный характер, сопровождаясь рядом биохимических и физиологических изменений. Эта фаза, естественно, изучена лучше всего. В ней нет ничего специфического для лучевого заболевания: она развивается по банальным закономерностям, свойственным многим патофизиологическим процессам.

Первичные механизмы, конечно, и тут имеют место, однако они маскируются бурно развивающимися общими патологическими изменениями и отходят на второй план. Борьба с последствиями лучевых поражений играет большую роль, однако, чтобы успешно решить проблемы тера-

пии лучевых поражений, необходимо разобраться в патогенезе первичных реакций, которые требуют новых методов и подходов. Заслуживает внимания проблема действия очень малых доз, при которых происходит стимуляция роста и развития. Факт стимуляции установлен многими авторами [45], однако результаты их исследований полны противоречий.

Трудность изучения этого явления объясняется тем, что стимуляционные дозы близки к тем дозам излучения, которые воздействуют на организм в нормальных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аглинцев К. К., Дозиметрия ионизирующих излучений, М.—Л., 1951.
2. Alper T., Nature, 1952, **169**, 183; Nature, 1953, **171**, 4396.
3. Alexander P., Cherlesby A., Nature, 1954, **173**, 508.
4. Auerbach C., Biol. rev., 1949, **24**, 353.
5. Anow E., Journ. biol. chem., 1944, **110**, 43.
6. Andersen E., Biol. bull., 1947, **93**, 189.
7. Александров В. Я., Вестник радиологии и рентгенологии, 1934, **13**, 6.
8. Allykopp C. B., Trans. farad. soc., 1944, **40**, 2.
9. Бочкарев В., Кейрим-Маркус И., Львова М., Пруслин Я., Измерение активности источников бета- и гамма-излучений, изд. Академии наук СССР, 1953.
10. Buchselbaum L., Proc. soc. exp. biol. med., 1951, **72**, 22.
11. Brecher F., Strong S., Proc. soc. exp. biol. med., 1951, **70**, 260.
12. Bloom W., Histology of irradiations from external and internal sources nat. nucl., energy series, Manchattan project., 1948.
13. Blau, Altenburger, Physik, 1922, **12**, 375.
14. Bennet T., Radiol., 1950, **55**, 6. ,
15. Bonnier G., Brit. journ. radiol., 1952, **25**, 180.
16. Barron E. S., Gasvoda B., Biol. bull., 1949, **97**, **44**.
17. Barron E. S., Journ. gener. physiol., 1943, **27**, 69.
18. Barron E. S., Finkelstein R., Arch. biochem. a. Biophys., 1952, **41**, 20.
19. Berlow J. C., Sellers E. A., Amer. journ. physiol., 1953, **172**, 147.
20. Back M., Mugar N., Acta radiol., 1952, **38**, 489.
21. Brace K. C., Science, 1952, **116**, 570.
22. Bowman K., Franks C., Nucl. Sci. abstr., 1950, **4**, 1130.
23. Бруковский Б., Труды биогеохимической лаборатории, изд. Академии наук СССР, 1932.
24. Butler A., Conway K., Journ. chem. soc., 1950, **2**, **3**, 418.
25. Баранов В. И., Кречмер А., Доклады Академии наук СССР, 1939, **59**.

26. Bonet-Mauri R., Brit. journ. radiol., 1951, **24**, 288.
27. Bishop C. Y., McLanghin V. D., Canad. journ. res., 1949, **27**, 262.
28. Верещинский А. К., Успехи химии, 1951, **20**, 85.
29. Войнар А., Лазовская Л., Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1953, **15**, 1.
30. Войнар А., Афанасьев М., Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1940, **14**, 9.
31. Вернадский В. И., Биогеохимические очерки, изд. Академии наук СССР, 1940.
32. White M. B., Schubert, Journ. pharm. exp. ther., 1952, **10**, 59.
33. Van Dyke D. C., Haff R., Proc. Soc. exp. biol. med., 1949, **72**, 266.
34. Weiss J., Clark F., Journ. bacteriol., 1948, **56**, 34.
35. Weiss J., Brit. journ. radiol., Suppl., 1947, **I**, 72.
36. Граевский Э., Огинская Г., Доклады Академии наук СССР, 1953, **89**, 737.
37. Граевский Э., Успехи современной биологии, 1945, **37**, 2.
38. Gros-Manders, Journ. Belg. radiol., 1952, 35, 357.
39. Glückmann B. a. Spear P., Brit. journ. radiol., 1939, **12**, 486.
40. Griffits N., Proc. soc. exp. biol. med., 1947, **64**, 331.
41. Giese A. C., Journ. Amer. physiol., 1948, **31**, 26.
42. Gray L. N., Acta radiol., 1954, **41**, 1.
43. Darlington C. E., Nature, 1942, **149**, 66.
44. Dee A., Richards K., Nature, 1951, **168**, 736.
45. Дробков С., Успехи современной биологии, 1951, **31**, 1.
46. Daree W. R., Journ. Nat. canc. inst., 1949, **10**, 737.
47. Dainton F. S., Journ. phys. chem., 1948, **52**, 490.
48. Dale W. M., Biochem. journ., 1942, **36**, 180.
49. Devik F., Brit. journ. radiol., 1954, **27**, 463.
50. Demeric M., Nature, 1947, **159**, 604.
51. Daniel G., Proc., Soc. exp. biol. med., 1953, **83**, 4.
52. Edwards J., Journ. labor. clin. med., 1950, **40**, 542.
53. Егоров А., Бочкарев В., Кроветворение и ионизирующая радиация, Медгиз, 1950.
54. Evans T., Proc. Soc. exp. biol. a. med., 1941, **47**, 434.
55. Evans J., Nucleonics, 1949, **4**, 32.
56. Evans T., Goodrich E., Radiol., 1942, **38**, 201.
57. Jolles B., Nature, 1949, **169**, 63.
58. Жданов А. П., Доклады Академии наук СССР, 1939, **22**, 47.
59. Колпаков М., Ходос В., Архив патологии, 1949, № 1.

60. Кронтовский А., Центральный медицинский журнал, 1930, 4, 233.
61. Kaplan H., Brown, Journ. Nat. canc. inst., 1952, 12, 463.
62. Кунашева А., Труды биогеохимической лаборатории, 1944, 7.
63. Klark M., Amer. journ. phys., 1936, 19, 100.
64. Krowter S., Nature, 1939, 143, 588.
65. Kamen M., Radiol., 49, 2.
66. King G., Amer. journ. bot., 1949, 36, 265.
67. Koller P. C., Acta Union intern. contes cancrum, 1949, 6, 812.
68. LeMay J., Proc. soc. exp. biol. med., 1951, 77, 337.
69. Lea D., Actions of radiations on living cells, 1946.
70. Lea D., Heynes D., Proc. roy. soc., 1937, I, 23.
71. Lesco H., Kiselevsky, Amer. journ. pathol., 1953, 29, 361.
72. Лиознер Л., Доклады Академии наук СССР, 1947, 57, 653.
73. Latargeta. Coldas, Journ. gen. physiol., 1952, 35, 455.
74. Lucke B., Ricca R., Journ. Nat. canc. inst., 1951, 11, 1007.
75. Lattes F. a. Lacassagne C., Journ. radiol. et electrol., 1928, 12, 16.
76. Lacassagne C., Lattes F., Journ. electrol., 1925, 9, 67.
77. Ludwigo R., Hanutin S., Arch. biochem., 1950, 29, 941.
78. Lead D., Heines S., Coulson C., Proc. roy soc., 1937, 123, 1.
79. Minder W., Radiol. clin., 1949, 18, 800.
80. Maier H., Strahlentherapie, 1953, 91, 67.
81. Мищенко И. П., Журнал экспериментальной биологии и медицины, 1927, 17, 933.
82. Медведева Г., Майсель М. и Шехтман Я., Журнал общей биологии, 1953, 2, 19.
83. Майсель М., Шифрин Д. М., Журнал общей биологии, 1953, 2, 14.
84. Morgan K., Journ. phys. chem., 1947, 51, 437.
85. Margaret T., Donald A., Brit. journ. radiol., 1954, 27, 62.
86. Müller A., Hase S., Strahlentherapie, 1953, 92, 45.
87. Nakao-Joschio, Nature, 1953, 172.
88. Nachmansohn E., Journ. cell. compt. physiol.; Suppl. 2, 1952.
89. Nibon E., Lindquist S., Hereditas, 1953, 39, 3.
90. Pekarek J., Planta, 1927, 4, 209.
91. Phylpot J., Morgan journ. communicated to Faraday soc. Discussion on the Chemistry and Biology of aftereffect, Cambrige, 1952.

92. P a t t H. M., T y u e E. B., Science, 1949, **110**, 213—214; Amer. journ. physiol., 1948, 155 (338).
93. P r a t t T., Journ. cell. comp. physiol., 1952, 39, 38.
94. R a y e v s k y B., Brit. journ. radiol., 1952, 25, 298.
95. R o s e n t h a l R., Science, 1949, **110**, 43.
96. R o d e J., Strahlentherapie, 1950, 81, 103.
97. R e a d J., Brit. journ. radiol., 1952, 25, 300.
98. R i g d o n K., G r a h a m M., Amer. journ. roentgenol., 1943, **49**, 250.
99. R a t t i E., Journ. radiol. et electrol., 1953, **34**, № 3, 4.
100. S c h u b e r t, Journ. biol. chem., 1950, **183**, 132.
101. S v e d b e r g T., N a t u r e, 1939, **143**, 438.
102. С т р е л и н Г., Доклады Академии наук СССР, 1950, **89**, 732.
103. S t o r e y R., Proc. Soc. exp. biol. med., 1950, 74.
104. С е м е н о в Н. Н., Цепные реакции, М.—Л., 1933.
105. S a l e r n o P. R., Radiol.. 1952, **59**, 564; Radiol., 1953, **60**, 16.
106. S t o r e r J. B., H e m p e l m a n n L. H., Amer. journ. physiol., 1952, **171**, 841.
107. S a n i d e s B., Naturwissenschaften, 1953, 20, 555.
108. S t o k i n g e r N., Nucleonics, 1953, **11**, **4**.
109. S t o n e V., H a a s K., Proc. nat. acad. sc. M. S., 1947, **33**, **59**.
110. T a y l o r Y., G r u n s t e i n S., Arch. biochem., 1952, **16**, 14.
111. T i m o f e e f, R e s s o v s k y N. W., Z i m m e r K. G., Biophysik, Leipzig, 1947.
112. T o d a y J., R e a d J., Nature, 1947, **160**, 108; 1949, **163**, **83**.
113. F o b i a s C. A., Federation proc., 1951, **10**, 595.
114. F e r n a u-S p i e g e l R., Klin. Wschr., 1929, **204**, 94.
115. F r i c k e H., Journ. chem. phys., 1934, 2, 556.
116. F e i n s t e i n N., R u t b e r g M., Science, 1950, **111**, 149.
117. F o r s t E., C a h l a m P., Phys. rev., 1949, **79**, № 5.
118. F i s c h e r G., L a n d s t e i n e r N., Bull. Soc. chim. biol., 1950, **32**, 10.
119. F i n k S., Biol. studies with polonium, radium, plutonium, Nat. nucl. energy series, 1950.
120. H a m i l t o n G., Rev. Mod. Phys., 1948, **20**, **4**.
121. H o l l'a n d e r N., Arch. biochem., 1948, **16**.
122. H a r r i n g t o n M., L e v i P., Feder. proc., 1953, **12**, 214.
123. H a r r i s L. A., Nature, 1952, **170**, 921.
124. H a r v a t-C l o s o n J., Schweiz. med. Wschr., 1952, **82**, 112.
125. H a k e t t P., Proc. Soc. exp. biol. med., 1953, **83**, **4**.
126. H a r g a n a M., P h y l p o t, Brit. journ. radiol., 1954, **27**, 313.

127. Halberstädten, Luntz A., Brit. journ. radiol., 1942, **15**, 17.
128. Hannan B., Nature, 1952, **169**, 152.
129. Harvey M., Patt, Swift M., Amer. journ. physiol. 1948, **155**, 388.
130. Catelle B., Lacassagne C. C. r. soc. biol., 1938, **129**, 248.
131. Cohn J., Nucleonics, 1953, **11**.
132. Cook E., Radiol., 1939, **32**, 289.
133. Curtis H. J., Adv. biol. med. phys., 1951, 2, 80; Ann. rev. physiol., 1952, **13**, 41.
134. Canti S., Spear K., Proc. roy. soc., 1929, **105**, 98.
135. Conway B. E., Nature, 1954, № 4404, 51.
136. Cheppard D., Stewart, Journ. cell. a. comp. physiol., 1952, **39**; Suppl. 2.
137. Carlson J., Snyder M., Hollander, Journ. cell. comp. physiol., 1950, **33**, 3.
138. Zirkle R. E., Journ. roentgenol., 1950, **3**, 170.
139. Эммануэль Н., Круглякова К., Природа, 1952, **6**, 103.
140. Ellinger, Schweiz. med. Wochenschr., 1951, **3**, 61.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Тарусов Борис Николаевич

Основы биологического действия радиоактивных излучений

*

Редактор *У. Я. Маргулис*
Техн. редактор *А. И. Сачева*
Корректор *О. А. Сафронова*
Переплет художника *С. Н. Новского*

Сдано в набор 2/VI 1955 г. Подписано к печати 21/VI 1955 г. Формат бумаги $84 \times 108^1/_{32}$=2,19 бум. л. 7,18 печ. л. 7,24 уч.-изд. л. Тираж 5 000 экз. Т 04782. МН-58. Заказ № 494. Цена 3 р. 60 к. Переплет 2 р.

Медгиз, Москва, Петровка, 12.

3-я типография «Красный пролетарий»
Главполиграфпрома Министерства культуры СССР.
Москва, Краснопролетарская, 16.